

BIJLAGE II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Diflucan en verwante namen (zie bijlage I)

Fluconazol is een stof die behoort tot de chemische klasse der triazoolderivaten. Fluconazol remt in het bijzonder de synthese van mycotisch ergosterol en de door mycotisch cytochroom P-450 gemedieerde enzymen. Fluconazol vertoont een antifungale werking tegen de meeste klinisch veelvoorkomende *Candida* spp. Fluconazol vertoont daarnaast een *in-vitro*-werking tegen *Cryptococcus* spp. Fluconazol, een azool van de derde generatie, wordt gekenmerkt door een grote orale biologische beschikbaarheid, een sterke verdeling over de lichaamsvloeistoffen en -weefsels, een voorspelbare renale klaring en een eenmaal daagse toediening. De oplosbaarheidskenmerken maken zowel orale als intraveneuze toediening mogelijk. Aangezien de farmacokinetische eigenschappen van oraal en intraveneus toegediend fluconazol gelijk zijn en fluconazol een goede biologische beschikbaarheid heeft, zijn de resultaten bij orale toediening ook van toepassing op de intraveneuze toedieningsvorm.

Fluconazol is beschikbaar voor oraal gebruik in capsulevorm met 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg, als stroop met 5 mg/ml en als poeder voor orale suspensie bij reconstitutie met water met 50 mg of 200 mg/5 ml. Aangezien voor de behandeling van genitale candidiasis een enkelvoudige dosis van 150 mg fluconazol noodzakelijk is, is in een aantal lidstaten uitsluitend voor de behandeling van genitale candidiasis een gebruikersvriendelijke presentatie met een enkele capsule van 150 mg fluconazol verkrijgbaar, in het bijzonder voor de behandeling van acute vaginale candidiasis en candidabalanitis.

Fluconazol is ook verkrijgbaar voor intraveneuze (i.v.) toepassing in de formulering met 2 mg/ml fysiologische zoutoplossing.

Daarnaast was fluconazol ook verkrijgbaar als gel 0,5% voor topicale toepassing. Deze toedieningsvorm was alleen goedgekeurd in Italië en was geïndiceerd voor de behandeling van dermatomycosen veroorzaakt door dermatofyten, gisten en schimmels. Ten tijde van de evaluatie van de procedure haalde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de gelformulering vrijwillig van de Europese markt. Daarom omvatten de resultaten van deze verwijzingsprocedure geen beoordeling van de gelformulering.

Diflucan komt voor op de lijst met geneesmiddelen waarvan de samenvattingen van de productkenmerken in aanmerking komen voor harmonisatie overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd. Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van de voornoemde middelen (en verwante namen), kondigde de Europese Commissie aan het CHMP/het secretariaat van het EMA een officiële verwijzing aan overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken weg te nemen en zodoende deze uiteenlopende samenvattingen in de hele EU te harmoniseren.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Capsule met 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg, stroop met 5 mg/ml, poeder voor orale suspensie met 50 mg/5ml of 200 mg/5 ml, oplossing voor infusie met 2 mg/ml.

Rekening houdend met de huidige nationale samenvattingen van de productkenmerken en de bestaande wetenschappelijke kennis, beoordeelde het CHMP de productinformatie van het geneesmiddel en besprak de indicaties voor elke afzonderlijke aandoening. De profylactische

toepassing van Diflucan werd, daar waar deze verschilde van de behandelingsindicaties, eveneens besproken en onderbouwd. Daarnaast werden de pediatrische indicaties verduidelijkt.

In alle onderzoeken naar mucosale candidiasis was fluconazol werkzaam en equivalent of superieur aan de standaardmiddelen bij zowel volwassenen als pediatrische patiënten. Daarnaast werd het in het algemeen goed verdragen en er waren geen veranderingen in klinische significantie bij doses tot en met 400 mg/dag. De uitkomsten ondersteunen fluconazol als een passende behandeling voor mucosale candidiasis, inclusief orofaryngeale en oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis. Het CHMP besloot dat fluconazol geïndiceerd moet zijn voor de behandeling van chronische orale atrofische candidiasis (denture sore mouth, een vorm van mondbranden) als mondhygiëne of topicale behandeling niet afdoend zijn.

De indicatie recidiefpreventie bij immuungecompromitteerde patiënten (hiv en kanker) werd onderzocht. Er werd een aantal verschillende toedieningsschema's toegepast: 100 mg/dag, 200 mg/dag en 200 mg driemaal/week. In alle onderzoeken was fluconazol even werkzaam als of werkzamer dan placebo ter voorkoming van een klinisch recidief. Bij kankerpatiënten was het middel superieur aan placebo ter voorkoming van een mycologisch recidief. Het CHMP concludeerde dat ononderbroken behandeling met fluconazol 100 mg/dag en ononderbroken of intermitterende behandeling met 200 mg/dag effectief een recidief van orofaryngeale of oesofageale candidiasis voorkómen bij immuungecompromitteerde patiënten en dat deze behandelingen goed worden verdragen. Het CHMP stemt in met loskoppeling van behandeling en profylaxe van recidieven van orofaryngeale candidiasis en met het op overeenkomstige wijze presenteren van de dosering.

Infectie met *Candida* van de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen komt betrekkelijk vaak voor en reageert goed op orale toediening van fluconazol. Fluconazol is goedgekeurd voor de behandeling van acute of recidiverende vulvovaginale candidiasis bij vrouwen en candidabalanitis bij mannen. Fluconazol wordt eveneens gebruikt als onderhoudsbehandeling (profylaxe) voor de recidiefpreventie van vaginale candidiasis. Behandeling met een enkelvoudige orale dosis fluconazol bij vaginale candidiasis en candidabalanitis zijn al ongeveer 30 jaar een behandel mogelijkheid. Het bewijs is afkomstig van een klinisch onderzoeksprogramma met drie onderzoeken naar vulvovaginale candidiasis en één naar candidabalanitis. Daarnaast maakt het farmacokinetische profiel van fluconazol het gebruik als op zichzelf staand geneesmiddel mogelijk dankzij de langdurige eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 36 uur en de distributie naar vaginale weefsels en afscheidingen, met concentraties hoger dan de minimale inhibitoire concentratie voor *C. albicans* die ten minste 72 uur aanhoudt. Alles bijeen genomen biedt een enkele dosis van 150 mg fluconazol dus een veilige en effectieve behandeling van vulvovaginale candidiasis bij volwassen vrouwen en van candidabalanitis bij volwassen mannen. Het CHMP concludeerde dat fluconazol met zijn werking tegen *Candida* spp en zijn farmacokinetiek een veilig, effectief en gebruiksvriendelijk alternatief biedt voor topicale behandeling met een enkelvoudige dosis voor zowel vulvovaginale candidiasis als candidabalanitis bij volwassenen evenals voor recidiefpreventie van vulvovaginale candidiasis. Het CHMP accepteerde dat de gegevens zoals overgelegd door de houder van de handelsvergunning toereikend waren voor deze indicaties.

In een aantal landen blijven endemische mycosen een groot probleem voor de volksgezondheid en met de verspreiding van hiv-infectie komen ze steeds vaker voor. Coccidioïdomycose is een ziekte met een groot aantal verschillende manifestaties. De incidenties in de endemische gebieden van deze schimmelinfecties nemen alleen maar toe en de populatie die naar de specifieke endemische gebieden in de Verenigde Staten en Zuid-Amerika reist, wordt ook steeds groter. Behandeling met fluconazol is werkzaam tegen een aantal diepe mycosen en dit wordt ondersteund door gegevens van klinische proeven en aanbevolen door klinische richtlijnen. Het CHMP concludeerde dat fluconazol 400 mg tot 800 mg per dag een veilige en werkzame primaire behandeling is voor coccidioïdomycose. Daarnaast concludeerde het CHMP dat de houder van de handelsvergunning voldoende gegevens heeft overgelegd over de werkzaamheid en veiligheid van fluconazol bij invasieve schimmelinfecties

(cryptokokkose, invasieve candidiasis) vergeleken met die van andere behandelingsmogelijkheden en tevens een gunstige baten/risicoverhouding heeft aangetoond. De toepassing van fluconazol voor de bovengenoemde indicaties wordt eveneens ondersteund door de richtlijnen van de Infectious Diseases Society of America (IDSA). Voor de indicaties paracoccidioïdomycose, histoplasmose en lymfocutane sporotrichose, waar andere middelen faalden of niet werden verdragen, oordeelde het CHMP dat de overgelegde gegevens voor de werkzaamheid onvoldoende waren. Daarom worden deze indicaties niet langer in rubriek 4.1 van de SPC vermeld en wordt een waarschuwing toegevoegd in de betreffende rubriek.

Dermatomycosen zijn onder meer tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguinum (onychomycose) en dermale *candida*-infecties. De toepassing van fluconazol voor de behandeling van mycotische huidinfecties werd onderzocht in een aantal vergelijkende en niet-vergelijkende onderzoeken. Deze onderzoeken toonden aan dat oraal fluconazol een effectief en goed verdragen antimycoticum is tegen tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea versicolor en onychomycose. Voor tinea unguinum (onychomycose) werd geconcludeerd dat fluconazol uitsluitend is geïndiceerd wanneer andere middelen als niet geschikt worden beoordeeld. Het CHMP is het eens met de uiteindelijke verwoording van de indicatie.

Cryptokokkenmeningitis wordt veroorzaakt door de schimmel *Cryptococcus neoformans*. Hoewel *C. neoformans* doorgaans infecties veroorzaakt bij immuungecompromitteerde personen, ontwikkelen ook patiënten zonder duidelijke problemen met het afweersysteem cryptokokkose. Fluconazol heeft een aangetoonde *in vitro* en *in vivo* werkzaamheid tegen *Cryptococcus neoformans* en biedt artsen een behandelmogelijkheid die minder toxisch is dan amfotericine B. Vastgesteld is dat fluconazol een veilige en effectieve antifungale behandeling is bij gezonde en immuungecompromitteerde patiënten met cryptokokkenmeningitis en er zijn klinische gegevens ter ondersteuning van fluconazol als behandeling bij kinderen en volwassenen. Het CHMP accepteerde dat de ondersteunende gegevens uitsluitend betrekking hadden op de indicatie cryptokokkenmeningitis zoals vermeld in de SPC en niet voor de algemene cryptokokkose-indicatie.

Fluconazol is veilig en werkzaam gebleken bij invasieve candidiasis. Fluconazol en amfotericine B vertoonden vergelijkbare klinische responspercentages en overleving bij de behandeling van candidemie; geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen deden zich echter vaker voor met amfotericine B. Het CHMP concludeerde dat fluconazol vergeleken met andere behandelingen een veilig en werkzaam geneesmiddel is voor profylaxe of behandeling bij invasieve candidiasis. Deze indicatie verwijst niet meer naar afzonderlijke vormen van invasieve candida-infecties.

Invasieve *candida*-infecties zijn veelvoorkomende en levensbedreigende complicaties geworden bij patiënten met leukemie, kanker, hematologische maligniteiten en patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan. Neutropene patiënten hebben een extra hoog risico van candidemie. Antimycotica worden gebruikt binnen een groot aantal profylactische situaties, maar slechts enkele onderzoeken hebben de werkzaamheid op afdoende wijze beoordeeld. De oorspronkelijke aanvragen voor de indicatie preventie van schimmelinfecties omvatten zeven vergelijkende klinische onderzoeken waarin 755 patiënten oraal fluconazol, 383 patiënten placebo en 374 patiënten orale vergelijkingsmiddelen kregen. De meeste patiënten begonnen met antifungale profylaxe voorafgaand aan een periode van geïnduceerde neutropenie door chemo- of radiotherapie vanwege een maligne ziekte of beenmergtransplantatie. In het algemeen werd bij de oorspronkelijke aanvraag de toepassing van fluconazol als profylaxe tegen fungale doorbraakinfecties bij neutropene patiënten vastgesteld.

Daarbij heeft fluconazol een plaats veroverd als standaardbehandeling voor de preventie van doorbraakinfecties bij patiënten met neutropenie. Onlangs heeft de Infectious Diseases Society of America (IDSA: Pappas et al 2009) een bijgewerkt richtsnoer gepubliceerd voor de toepassing van antimycotica inclusief de profylaxe-indicatie waarin fluconazol wordt aanbevolen voor preventie. Het CHMP stemde in met de ingediende gegevens en accepteerde dat fluconazol effectief is als profylaxe

van candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie.

Gebruik bij pediatrische patiënten

In 2005–2006 vond een EU worksharing-project voor de beoordeling van pediatrische gegevens plaats. De farmacokinetische gegevens van 113 pediatrische patiënten in 5 onderzoeken werden beoordeeld: 2 onderzoeken met enkelvoudige doses, 2 onderzoeken met meervoudige doses en een onderzoek bij premature pasgeborenen. Er waren aanvullende gegevens beschikbaar afkomstig van een compassionate use-onderzoek (EU, 2006). De voorgestelde tekst voor de farmacokinetiek bij kinderen is de verwoording die werd goedgekeurd tijdens het worksharing-project van de EU.

Fluconazol is een effectieve behandeling tegen schimmelinfecties bij volwassenen binnen het dosisbereik dat in nationale SPC's wordt aanbevolen (50–400 mg per dag). Bij pediatrische patiënten wordt fluconazol gebruikt voor de behandeling van mucosale candidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), systemische candidiasis en cryptokokkeninfecties, en voor de preventie van schimmelinfectie bij immuungecompromitteerde kinderen na cytotoxische chemotherapie of radiotherapie.

Mucosale candidiasis (orofaryngeaal en oesofageaal) bij kinderen

Acute orale candidiasis kan bij tot wel 5 % van de pasgeborenen optreden. De aandoening wordt meestal in verband gebracht met een ernstige immunologische stoornis als gevolg van diabetes mellitus, leukemie, lymfoom, maligniteit, neutropenie en hiv-infectie, waar deze zich presenteert als voorspellende factor voor klinische progressie naar aids. Het gebruik van breedspectrumantibiotica, corticosteroïden, cytotoxische geneesmiddelen en radiotherapie zijn eveneens predisponerende factoren. Orofaryngeale candidiasis (OPC) is nog steeds een van de meest voorkomende opportunistische infecties bij met hiv geïnfecteerde kinderen tijdens de periode van Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) (28 % van de kinderen), met een incidentie van 0,93 per 100 kindjaren.

Oesofageale candidiasis is voornamelijk gerelateerd aan hiv-infectie of andere vormen van immunosuppressie bij kinderen. Sinds de introductie van HAART rond 2001 bedraagt de incidentie van oesofageale candidiasis circa 0,08 per 100 kindjaren. *Candida*-oesofagitis komt nog steeds voor bij kinderen die niet reageren op antiretrovirale behandeling. Risicofactoren voor oesofageale candidiasis bij met hiv geïnfecteerde kinderen zijn onder meer lage CD4-telling (<100 cellen/mm³), een hoge virale last en neutropenie (<500 cellen/mm³). Systemische behandeling is essentieel voor oesofageale ziekte en moet empirisch worden geïnitieerd bij met hiv geïnfecteerde kinderen met OPC en oesofageale verschijnselen. Bij de meeste patiënten moeten de verschijnselen binnen enkele dagen na aanvang van een werkzame behandeling verdwijnen. Orale of intraveneuze fluconazoloplossingen die gedurende 14–21 dagen worden toegediend, zijn uiterst effectief voor de behandeling van *candida*-oesofagitis.

Het CHMP concludeerde dat de beschikbare gegevens voldoende zijn voor de veilige en effectieve toepassing van fluconazol voor de behandeling en preventie van mucosale (orofaryngeale en oesofageale) candidiasis bij kinderen.

Invasieve candidiasis bij kinderen

Gedissemineerde candidiasis komt bij met hiv geïnfecteerde kinderen niet vaak voor, maar *Candida* kan zich wel verspreiden vanuit de slokdarm, met name in geval van gelijktijdige infectie met het herpes simplexvirus (HSV) of het cytomegalovirus (CMV). Candidemie komt voor bij tot wel 12 % van de hiv-geïnfecteerde kinderen met een langdurig verblijvende centraalveneuze katheter voor totale parenterale voeding of intraveneuze antibiotica. Fluconazol is toegepast voor de behandeling van

invasieve candida-infecties bij kinderen. Voor de behandeling van invasieve candidiasis worden hogere doses fluconazol gebruikt dan voor mucocutane ziekte. Ook kan een initiële kuur met amfotericine B worden toegediend, waarna deze nauwgezet moet worden gevolgd door een volledige behandelkuur met fluconazol. Fluconazol toegediend aan kinderen in een dosering van 12 mg/kg/dag geeft een blootstelling overeenkomend met 400 mg per dag bij volwassenen, en hogere doses worden bij kinderen niet aanbevolen. Het CHMP was van oordeel dat de behandeling van invasieve candidiasis bij kinderen voldoende is aangetoond.

Cryptokokkeninfecties bij kinderen

Cryptokokkose is een aids-definiërende opportunistische infectie. Andere aandoeningen die een verhoogd risico vormen, zijn onder meer bepaalde lymfomen (bijv. hodgkinlymfoom) en sarcoïdose, en situaties waarin patiënten langdurig met een corticosteroïd worden behandeld.

Cryptokokkeninfecties komen vaker voor in samenhang met hiv-infectie, maar veel minder bij kinderen dan volwassenen die met hiv zijn geïnfecteerd. Fluconazol wordt gebruikt voor de behandeling van pediatrie patiënten met cryptokokkenziekte. Overeenkomstig de indicatie voor volwassenen besloot het CHMP dat er voldoende bewijs is voor de indicatie van behandeling én preventie van recidief van cryptokokkenmeningitis bij kinderen.

Profylaxe van candida-infecties bij immuungecompromitteerde kinderen

Gegevens ter ondersteuning van de indicatie van fluconazol voor preventie van schimmelinfectie bij immuungecompromitteerde patiënten in het pediatrie International Registration Dossier (1993) waren afkomstig van drie onderzoeken met kinderen; in één onderzoek werd de werkzaamheid bepaald van behandeling met fluconazol versus alleen behandeling met nystatine, in één onderzoek versus orale polyenen (nystatine of amfotericine B) en in het derde onderzoek versus ketoconazol. Fluconazol, toegediend in doses van 1 mg/kg/dag en 3 mg/kg/dag voorkwam schimmelinfecties effectiever dan het werkzame vergelijkingsmiddel. De dosis fluconazol die wordt aanbevolen voor de preventie van schimmelinfecties bij volwassenen is 50–400 mg en aan de hand van het bovengenoemde algoritme leidt dit tot een aanbevolen dosis bij kinderen van 3–12 mg/kg. Het CHMP was het ermee eens dat fluconazol geïndiceerd is als profylaxe van candida-infecties bij immuungecompromitteerde kinderen.

Uiteindelijk heeft het CHMP de volgende sets indicaties goedgekeurd voor Diflucan en verwante namen voor capsules (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), oplossing voor infusie (i.v.), stroop en poeder voor orale suspensie.

Diflucan (fluconazol) is geïndiceerd voor de volgende schimmelinfecties (zie rubriek 5.1).

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- *cryptokokkenmeningitis (zie rubriek 4.4);*
- *coccidioïdomycose (zie rubriek 4.4);*
- *invasieve candidiasis;*
- *mucosale candidiasis inclusief orofaryngeale, oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis;*
- *chronische orale atrofische candidiasis (denture sore mouth, een vorm van mondbranden) als mondhygiëne of topicale behandeling niet afdoend zijn;*
- *vaginale candidiasis, acuut of recidiverend; wanneer lokale behandeling niet geschikt is;*
- *candidabalanitis wanneer lokale behandeling niet geschikt is;*

- dermatomycose inclusief tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor en dermale candida-infecties wanneer systemische behandeling geïndiceerd is;
- tinea unguium (onychomycose) wanneer andere middelen niet geschikt worden geacht.

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- recidief van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met een hoog recidiefrisico;
- recidief van orofaryngeale of oesofageale candidiasis bij patiënten geïnfecteerd met hiv met een hoog recidiefrisico;
- voor het verlagen van de incidentie van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episoden per jaar);
- profylaxe van candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie (bijv. patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie krijgen of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan (zie rubriek 5.1)).

Diflucan is geïndiceerd voor at terme pasgeborenen, zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten van 0 tot 17 jaar oud.

Diflucan wordt gebruikt voor de behandeling van mucosale candidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis, cryptokokkenmeningitis en profylaxe van candida-infecties bij immuungecompromitteerde patiënten. Diflucan kan worden gebruikt als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van een recidief van cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog recidiefrisico (zie rubriek 4.4).

Behandeling kan worden ingesteld voordat de resultaten van de kweken en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Zodra deze resultaten echter voorhanden zijn, moet in overeenstemming hiermee anti-infectieuze behandeling worden ingesteld.

Er moet aandacht worden geschonken aan het officiële richtsnoer voor het juiste gebruik van antimycotica.

Voor de presentatie van één capsule van 150 mg

De indicatie genitale candidiasis, in het bijzonder vulvovaginale candidiasis bij volwassen vrouwen en candidabalanitis bij volwassen mannen, was in sommige lidstaten goedgekeurd voor de presentatie van één capsule met 150 mg vanwege het gemak van een behandeling met slechts één dosis. Het CHMP accepteerde dat de gegevens zoals overgelegd door de houder van de handelsvergunning toereikend waren voor deze indicaties. Aangezien de eerstelijnsbehandeling voor deze vorm van candidiasis echter de topicale toepassingsvorm is, is de presentatie in de vorm van één capsule met 150 mg specifiek geïndiceerd voor de bovengenoemde genitale candidiasisindicaties bij volwassenen wanneer lokale behandeling niet geschikt is.

Voor de presentatie van één capsule met 150 mg heeft het CHMP rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) als volgt goedgekeurd:

Diflucan (fluconazol) is geïndiceerd voor de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubriek 5.1):

- acute vaginale candidiasis wanneer lokale behandeling niet geschikt is;
- candidabalanitis wanneer lokale behandeling niet geschikt is.

Behandeling kan worden ingesteld voordat de resultaten van de kweken en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Zodra deze resultaten echter voorhanden zijn, moet in overeenstemming hiermee anti-infectieuze behandeling worden ingesteld.

Er moet aandacht worden geschonken aan het officiële richtsnoer voor het juiste gebruik van

antimycotica.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

In de lidstaten waren er verschillen in de dosering bij verschillende infecties, bijvoorbeeld voor afzonderlijke mucosale candida-infecties. Dezelfde situatie gold voor cryptokokkose/preventie van cryptokokkeninfecties, invasieve candidiasis en vaginale candidiasis. Daarnaast waren er voor alle indicaties verschillen in de verwoording van de doseringsaanbeveling voor adolescenten en kinderen.

Om de dosering te harmoniseren, werd de houder van de handelsvergunning verzocht in de rubriek "Dosering" een tabel op te nemen met de aanbevolen doses voor elke indicatie en om onderscheid te maken tussen behandeling en preventie. Aangezien de orale absorptie snel en vrijwel volledig is, zijn de aanbevolen doses fluconazol voor de behandeling en/of profylaxe voor de verschillende indicaties voor orale (capsules, suspensie voor oraal gebruik en stroop) en intraveneuze toediening gelijk. Op grond van de overgelegde gegevens stemde het CHMP in met de doseringsaanbevelingen voor elke indicatie.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetische profiel van fluconazol bij kinderen staat in een goed begrepen relatie tot dat bij volwassenen wanneer rekening wordt gehouden met verdelingsvolume en klaring. Dit leidt tot een toedieningsschema voor kinderen dat overeenkomt met dat voor volwassenen. Doses van 3 mg/kg voor kinderen zijn effectief gebleken tegen schimmelinfecties bij immuungecompromitteerde kinderen en ook voor de behandeling van pediatrische patiënten met ernstige schimmelinfecties, zoals cryptokokkenmeningitis.

Het CHMP merkte op dat de dosering voor adolescenten ontbrak. In geen van de nationale samenvattingen van de productkenmerken werd de dosering voor deze leeftijdsgroep beschreven. Naar aanleiding van vragen van het CHMP leverde de houder van de handelsvergunning een dosering aan voor deze specifieke leeftijdsgroep op basis van de "Richtlijn inzake de rol van de farmacokinetiek bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de pediatrische populatie, 2006."

Daarnaast is het CHMP van oordeel dat de veiligheid en werkzaamheid voor de indicatie genitale candidiasis niet is vastgesteld bij pediatriche patiënten, aangezien alle beschikbare gegevens voor kinderen en adolescenten afkomstig zijn van onderzoeken naar andere indicaties dan genitale candidiasis. In zeer zeldzame gevallen is behandeling bij adolescenten echter noodzakelijk (d.w.z. als geen enkele andere (met name lokale) behandelmogelijkheid geschikt is) en deze gevallen moeten niet volledig van behandeling worden uitgesloten. Daarom weerspiegelt de uiteindelijke verwoording in rubriek 4.2 van de SPC over deze indicatie de bespreking binnen het CHMP bij alle toedieningsvormen inclusief de presentatie van één capsule met 150 mg.

In de uiteindelijke goedgekeurde tekst van rubriek 4.2 van de SPC zijn de doses voor pediatriche patiënten verdeeld in de leeftijdsgroepen zuigeling, peuter en kinderen (28 dagen tot 11 jaar), adolescenten (12 jaar tot 17 jaar) en atermepasgeborenen (0 tot 27 dagen).

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaan verschillen tussen alle lidstaten in de afzonderlijke paragrafen in deze rubriek. In het algemeen werd het Core Safety Profile (CSP, het minimale veiligheidsprofiel) van 2 april 2009 beoordeeld.

Een waarschuwing betreffende tinea capitis en het feit dat het middel niet bij kinderen mag worden gebruikt, is toegevoegd.

Voor cryptokokkose is het bewijs van de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van cryptokokkose op andere plaatsen van het lichaam (bijv. pulmonale en cutane cryptokokkose) beperkt.

Ten aanzien van diepe endemische mycosen was het bewijs van de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van andere vormen van endemische mycosen zoals *paracoccidioidomycose*, *lymfocutane sporotrichose* en *histoplasmose* beperkt; deze worden niet langer vermeld in rubriek 4.1 van de productinformatie. Daarom is er in deze rubriek een waarschuwing toegevoegd.

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is een waarschuwing toegevoegd met een kruisverwijzing naar rubriek 4.2 over de dosering bij deze patiëntenpopulatie.

De waarschuwing inzake het effect op het cardiovasculaire systeem en de relatie met verlenging van het QT-interval op het elektrocardiogram is aangescherpt. Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die worden omgezet door cytochroom P450 (CYP) 3A4, is gecontra-indiceerd. Daarbij is van halofantrine aangetoond dat het het QTc-interval verlengt in de aanbevolen therapeutische dosis en dat het een substraat is van CYP3A4. Het gelijktijdige gebruik van fluconazol en halofantrine wordt daarom niet aanbevolen. In rubriek 4.5 van de SPC werd uitgebreidere informatie toegevoegd.

Er is een waarschuwing toegevoegd inzake overgevoeligheidsreacties overeenkomstig die bij andere azolen.

Aangezien fluconazol een krachtige CYP2C9-remmer, een matige CYP3A4-remmer en een remmer van CYP2C19 is, is controle noodzakelijk van patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster en die worden omgezet door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4.

Alle bovenstaande wijzigingen werden aanvaard door het CHMP en gelden voor alle formuleringen.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de houder van de handelsvergunning en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed. De vermelding van stoffen waarvan een betrokkenheid van CYP 3A4 en additieve negatieve effecten op QT-intervalverlenging bekend is (zoals halofantrine, midazolam en triazolam), is gerechtvaardigd.

Rekening houdend met de recente veranderingen in de productbeschrijving van saquinavir (contra-indicatie voor gelijktijdige toediening met andere QTc-intervalverlengende geneesmiddelen) werd de opname van de verwoording over de interactie van itraconazol (een andere triazool) in de productinformatie van saquinavir gewijzigd. Gelijktijdig gebruik van fluconazol en saquinavir werd dan ook gecontra-indiceerd, met een kruisverwijzing naar rubriek 4.3 van de productinformatie. Alle bovenstaande wijzigingen werden aanvaard door het CHMP en gelden voor alle formuleringen.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de houder van de handelsvergunning en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed die geldt voor alle toedieningsvormen van Diflucan. Er werd rekening gehouden met het Core Safety Profile bij de harmonisatie van de opgesomde bijwerkingen in de nationale SPC's van Diflucan. De algemene tekst voor de indeling van de frequenties en de bijwerkingen afkomstig uit de ervaring na het in de handel brengen werd verduidelijkt en de frequentie van een aantal voorvallen werd herzien. De methode en statistische benadering in combinatie met de overgelegde gegevens werden beoordeeld en het CHMP was van oordeel dat de geschatte frequentie juist was.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

Deze sectie werd deels bijgewerkt volgens de richtlijnen. Subrubrieken als werkingsmechanisme, PK/PD-relatie, weerstandsmechanismen en breekpunten (volgens het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie – Eucast) werden geïmplementeerd.

Andere rubrieken van de SPC

Het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning alle overige rubrieken van de nationaal goedgekeurde Europese SPC's te evalueren en in geval van verschillen passende wijzigingen van de tekst voor te stellen. Daarnaast werden kleine typografische fouten gecorrigeerd. Al deze veranderingen werden aanvaard door het CHMP.

Bijsluiter

Na alle veranderingen in de SPC zijn er diverse overeenkomstige wijzigingen in de bijsluiter doorgevoerd. Na de invoering van de correcties werd een leesbaarheidstest uitgevoerd die werd ingediend en beoordeeld tijdens de verwijzingsprocedure. De uiteindelijke verwoording van de bijsluiter werd door het CHMP goedgekeurd.

KWALITEIT – MODULE 3

De houder van de handelsvergunning diende een voorstel in voor harmonisatie van de module Kwaliteit. Informatie over de ontwikkeling, fabricage en controle van capsules, poeder voor suspensie voor oraal gebruik, stroop en oplossing voor infusie is op bevredigende wijze overgelegd. De testresultaten duiden op een toereikende consistentie en uniformiteit van belangrijke kwaliteitskenmerken van het geneesmiddel, en deze leiden op hun beurt tot de conclusie dat de geneesmiddelen een toereikende en uniforme werking in de kliniek zouden moeten vertonen.

Op grond van de bestudering van de gegevens keurde het CHMP een geharmoniseerde module 3 goed.

Redenen voor wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvattend kan worden gesteld dat, op grond van de beoordeling van het voorstel en de antwoorden van de houder van de handelsvergunning en na de besprekingen van de commissie, het CHMP geharmoniseerde sets van de productinformatiedocumenten voor de verschillende presentaties van Diflucan en verwante namen heeft goedgekeurd, rekening houdend met de farmaceutische vormen. Met name de indicaties en de bijbehorende aanbevelingen voor de dosering werden geharmoniseerd. Ook een geharmoniseerde module 3 werd goedgekeurd. Op grond van het bovengenoemde is het CHMP van oordeel dat de baten/risicoverhouding van Diflucan en verwante namen gunstig is en dat de geharmoniseerde productinformatiedocumenten kunnen worden goedgekeurd.

Overwegende dat

- de verwijzing tot doel had de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter te harmoniseren;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zoals voorgesteld door de houders van de handelsvergunning, zijn beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP,

adviseerde het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Diflucan en verwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).