

BILAGA II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Diflucan och associerade namn (se bilaga I)

Flukonazol är ett ämne som tillhör den kemiska klassen triazolderivat. Flukonazol är en specifik hämmare av svampars ergosterolsyntes och cytokrom P-450-medierade enzymer hos svampar. Flukonazol uppvisar antimykotisk aktivitet mot de flesta kliniskt vanliga *Candida*-arter. Flukonazol uppvisar även aktivitet *in vitro* mot kryptokocker. Flukonazol, en tredje generationens azol, kännetecknas av hög oral biotillgänglighet, utbredd distribution till kroppsvätskor och vävnader, förutsägbar njurclearance samt administration en gång dagligen. Lösighetsegenskaperna medger såväl oral som intravenös administrering. Eftersom de farmakokinetiska egenskaperna är likartade hos oralt och intravenöst administrerat flukonazol och flukonazol har god biotillgänglighet kan resultaten från oral dosering även tillämpas på den intravenösa formuleringen.

Flukonazol finns för oral användning i följande formuleringar: kapslar 50 mg, 100 mg, 150 mg och 200 mg, sirap 5 mg/ml samt pulver 50 mg/5 ml eller 200 mg/5 ml för oral suspension efter beredning med vatten. Eftersom behandlingen av genital kandidainfektion kräver 150 ml flukonazol som engångsdos säljs läkemedlet i vissa medlemsstater som behändig engångskapsel med 150 ml flukonazol, endast för indikationen genital kandidainfektion, närmare bestämt för behandling av akut vaginal kandidos samt kandidabalanit.

Flukonazol finns även i saltlösning, 2 mg/ml, för intravenös användning (iv).

Dessutom fanns flukonazol som gel 0,5 procent för lokalbehandling. Denna formulering var endast godkänd i Italien och var indicerad för behandling av dermatomykoser orsakade av dermatofyter, jäst- och mögelsvampar. Under pågående utvärdering av förfarandet drog innehavaren av godkännandet för försäljning självant tillbaka gelformuleringen från EU-marknaden. Följaktligen ingår ingen utvärdering av gelformuleringen i resultatet av detta hänskjutningsförfarande.

Diflucan har tagits upp i den förteckning över läkemedel för vilka harmoniserade produktresuméer bör utarbetas enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse. På grund av medlemsstaternas skiljaktiga beslut om godkännande av ovan nämnda läkemedel (och associerade namn) informerades CHMP/Europeiska läkemedelsmyndighetens sekretariat av Europeiska kommissionen om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna och följaktligen harmonisera de skiljaktiga produktresuméerna inom EU.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Kapslar 50 mg, 100 mg, 150 mg och 200 mg, sirap 5 mg/ml, pulver för oral suspension 50 mg/5 ml eller 200 mg/5 ml samt infusionsvätska, lösning, 2 mg/ml

CHMP har granskat produktinformationen för läkemedlet under beaktande av gällande nationella versioner samt befintliga vetenskapliga rön och diskuterat indikationerna för varje enskild sjukdom. Kommittén diskuterade och motiverade även den profylaktiska användningen av Diflucan till skillnad från behandlingsindikationerna. Även de pediatrika indikationerna har förtydligats.

Flukonazol var i alla studier av mukösa kandidainfektioner effektivt och likvärdigt med eller bättre än standardsubstanserna både för vuxna och pediatrika patienter. Det tolererades i regel väl och inga skillnader av klinisk betydelse förekom vid doser upp till och med 400 mg/dag. Resultaten ger stöd för flukonazol som en lämplig behandling för mukös kandidainfektion, såsom orofaryngeal och esofageal

kandidainfektion, kandiduri och kronisk mukokutan kandidainfektion. CHMP enades om att flukonazol ska vara indicerat för behandling av kronisk oral atrofisk kandidainfektion (protesstomatit) om munhygien eller lokalbehandling inte ger tillfredsställande resultat.

Indikationen att förhindra återfall hos patienter med nedsatt immunförsvar (hiv och cancer) granskades. Flera olika dosregimer tillämpades såsom 100 mg/dag, 200 mg/dag och 200 mg tre gånger i veckan. Flukonazol var i alla studier likvärdigt med eller effektivare än placebo för att förhindra kliniska återfall. Hos cancerpatienter var det bättre än placebo för att förhindra återfall i svampinfektion. CHMP fann att kontinuerlig behandling med flukonazol 100 mg/dag och kontinuerlig eller intermittent behandling med 200 mg/dag är effektivt för att förhindra återfall av orofaryngeal eller esofageal kandidainfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar, samt dessutom tolereras väl. CHMP enades om att skilja behandling från återfallsprofylax mot orofaryngeal kandidainfektion och att ange dosering på motsvarande sätt.

Genital kandidainfektion är relativt vanlig hos män och kvinnor och svarar väl på oral behandling med flukonazol. Flukonazol är godkänt för behandling av akut eller recidiverande vulvovaginal kandidos hos kvinnor och kandidabalanit hos män. Flukonazol används även som underhållsbehandling (profylax) för att förhindra återfall i vaginal kandidos. Oral behandling med en engångsdos av flukonazol vid vaginal kandidos och vid kandidabalanit har använts i ungefär 30 år. Evidensen baseras på ett kliniskt prövningsprogram omfattande tre studier av vulvovaginal kandidos och en av kandidabalanit. Dessutom möjliggör den farmakokinetiska profilen för flukonazol att det används som enda läkemedel på grund av dess förlängda halveringstid på cirka 36 timmar samt distributionen till vaginal vävnad och vaginalt sekret, med koncentrationer över minsta hämmande koncentration för *C. albicans* som kvarstår under minst 72 timmar. Generellt innebär därför 150 ml flukonazol som engångsdos en säker och effektiv behandling av vulvovaginal kandidos hos vuxna kvinnor och kandidabalanit hos vuxna män. CHMP kom fram till att flukonazol, tack vare sin aktivitet mot *Candida*-arter och sin farmakokinetik, erbjuder ett säkert, effektivt och praktiskt alternativ till lokal engångsbehandling för såväl vaginal kandidos och kandidabalanit hos vuxna som för att förhindra återfall i vaginal kandidos. CHMP ansåg att de av innehavaren av godkännande för försäljning framlagda uppgifterna var tillfredsställande för dessa indikationer.

Endemiska mykoser utgör ett fortsatt stort folkhälsoproblem i flera länder och blir allt vanligare i och med spridningen av hivinfektioner. Koccidioidmykos är en sjukdom med varierande manifestationer. Incidensen ökar i områden där dessa svampinfektioner är endemiska och allt fler reser till dessa specifika endemiska områden i USA och Sydamerika. Behandling med flukonazol är effektiv för många djupa mykoser, vilket får stöd av data från kliniska studier och rekommenderas i kliniska riktlinjer. CHMP kom fram till att flukonazol, 400 mg till 800 mg dagligen, är en säker och effektiv primärbehandling av koccidioidmykos. CHMP enades även om att innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in tillfredsställande uppgifter om effekten och säkerheten hos flukonazol vid invasiva svampinfektioner (kryptokockos, invasiv kandidos) jämfört med andra behandlingsalternativ och att nytta-riskförhållandet för flukonazol var positivt. Användningen av flukonazol för ovan nämnda indikationer får även stöd i riktlinjerna från Infectious Diseases Society of America (IDSA). För indikationerna parakoccidioidomykos, histoplasmos och lymfokutan sporotrikos, då andra medel inte haft effekt eller inte tolereras, ansåg CHMP inte att de framlagda uppgifterna om effekten var tillräckliga. Detta innebär att dessa indikationer tagits bort i avsnitt 4.1 i produktresumén och att en varning lagts till i motsvarande avsnitt.

Dermatomykoser innefattar tinea pedis (fotsvamp), tinea corporis (ringorm), tinea cruris (ljumsksvamp), tinea versicolor, tinea unguium (nagelsvamp) samt kutana kandidainfektioner. Användningen av flukonazol för behandling av kutana svampinfektioner granskades i flera jämförande och icke-jämförande studier. Dessa studier visade att oralt flukonazol är ett effektivt och väl tolererat antimykotiskt medel mot ringorm, ljumsksvamp, fotsvamp, tinea versicolor och nagelsvamp. När det gäller nagelsvamp kom man fram till att flukonazol endast är indicerat då andra medel inte anses lämpliga. CHMP samtycker till den slutgiltiga texten för indikationen.

Kryptokockmeningit orsakas av jästsvampen *Cryptococcus neoformans*. Även om *C. neoformans* brukar angripa personer med nedsatt immunförsvar utvecklar även patienter utan påtagliga problem med immunförsvaret kryptokockos. Flukonazol har påvisad effekt *in vitro* och *in vivo* mot *Cryptococcus neoformans*, vilket innebär att kliniker får tillgång till ett behandlingsalternativ som är mindre toxiskt än amfotericin B. Flukonazol har befunnits vara en säker och effektiv antimykotisk behandling för patienter med kryptokockmeningit, vare sig de är friska eller har nedsatt immunförsvar, och kliniska data ger stöd för flukonazol som behandling för barn och vuxna. CHMP godtog att de understödjande uppgifterna endast gällde indikationen kryptokockmeningit, vilket infördes i produktresumén, och inte den allmänna indikationen kryptokockos.

Flukonazol har visat sig vara säkert och effektivt vid invasiv kandidos. Flukonazol och amfotericin B associerades med likartad klinisk svarsfrekvens och överlevnad vid behandling av candidemi. Läkemedelsrelaterade biverkningar var emellertid mer frekventa med amfotericin B. CHMP kom fram till att flukonazol är ett säkert och effektivt läkemedel för profylax eller behandling av invasiv kandidos jämfört med andra behandlingar. För denna indikation finns inga ytterligare hänvisningar till individuella former av invasiva kandidainfektioner.

Invasiva kandidainfektioner har blivit vanliga och livshotande komplikationer hos patienter med leukemi, cancer och hematologiska maligniteter samt hos patienter som genomgått benmärgstransplantation. Neutropena patienter löper särskilt hög risk för candidemi. Antimykotiska medel används som profylax i många sammanhang men endast ett fåtal studier har på ett adekvat sätt utvärderat deras effekt. De ursprungliga ansökningarna för indikationen profylax mot svampinfektioner innefattade sju jämförande kliniska studier i vilka 755 patienter fick flukonazol oralt, 383 patienter placebo och 374 patienter jämförelseläkemedel oralt. Flertalet patienter påbörjade antimykotisk profylax innan de genomgick en period av neutropeni orsakad av kemo- eller radioterapi för maligna sjukdomar eller benmärgstransplantation. Generellt fastställdes användningen av flukonazol som profylax för att förhindra uppkomst av svampinfektioner hos neutropena patienter i den ursprungliga ansökan.

Flukonazol har dessutom etablerats som en standardbehandling för att förhindra uppkomsten av infektioner hos neutropena patienter. Nyligen publicerades uppdaterade riktlinjer av Infectious Diseases Society of America (IDSA: *Pappas et al 2009*) om användning av antimykotiska medel, bland annat den profylaktiska indikationen där flukonazol rekommenderas som profylax. CHMP samtyckte med de framlagda uppgifterna och godtog att flukonazol är effektivt som profylax mot kandidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni.

Pediatrisk användning

Det gemensamma arbetsprojektet ”Assessment of Paediatric data” pågick 2005–2006 inom EU. Farmakokinetiska data utvärderades för 113 pediatriska patienter från 5 studier – 2 engångsdosstudier, 2 flerdosstudier och en studie på för tidigt födda barn. Ytterligare data fanns i en studie av licensanvändning (så kallad compassionate use) (EU, 2006). Den föreslagna texten för farmakokinetiken hos barn är den lydelse man enades om i det gemensamma arbetsprojektet inom EU.

Flukonazol är effektivt som behandling mot svampinfektioner hos vuxna över hela dosintervallet i de nationella produktresuméerna (50–400 mg dagligen). I den pediatriska populationen används flukonazol för behandling av mukös kandidainfektion (orofaryngeal, esofageal), systemisk kandidainfektion och kryptokockinfektioner samt som profylax mot svampinfektioner hos barn som löper högre risk på grund av nedsatt immunförsvar efter cytotoxisk kemoterapi eller radioterapi.

Mukös kandidainfektion (orofaryngeal och esofageal) hos barn

Akut oral kandidos kan förekomma hos upp till 5 procent av nyfödda barn. Oftast finns ett samband med kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av diabetes mellitus, leukemi, lymfom, malignitet, neutropeni eller hivinfektion, vid vilken infektionen är en prediktor för klinisk progression till aids. Användningen av bredspektrumantibiotika, kortikosteroider, cytotoxiska läkemedel samt strålbehandling är också predisponerande faktorer. Orofaryngeal kandidainfektion är fortsatt en av de vanligaste opportunistiska infektionerna hos hivinfekterade barn som behandlas med så kallad högaktiv anti-retroviral terapi (HAART) (28 procent av barnen), med ett incidenstal på 0,93 per 100 barn/år.

Esofageal kandidainfektion associeras främst med hivinfektion eller andra former av immunsuppression hos barn. Incidensen av esofageal kandidainfektion är cirka 0,08 per 100 barn/år efter introduktionen av HAART omkring 2001. Esofageal kandidainfektion förekommer fortsatt hos barn som inte svarar på antiretroviral behandling. Riskfaktorer för esofageal kandidainfektion hos barn med hivinfektion är bland annat lågt CD4-tal (< 100 celler/mm³), hög virusbelastning samt neutropeni (< 500 celler/mm³). Det är viktigt med systemisk behandling vid sjukdom i esofagus och den ska påbörjas empiriskt bland hivinfekterade barn med symtom på orofaryngeal eller esofageal kandidainfektion. Hos flertalet patienter försvinner symtomen några dagar efter påbörjad effektiv behandling. Oral eller intravenös lösning med flukonazol, som administreras i 14–21 dagar, är en mycket effektiv behandling av esofageal kandidainfektion.

CHMP enades om att det fanns tillfredsställande uppgifter för säker och effektiv användning av flukonazol som behandling av och profylax mot mukösa kandidainfektioner (orofaryngeala och esofageala) hos barn.

Invasiv kandidos hos barn

Disseminerad kandidainfektion är ovanlig bland hivinfekterade barn men *Candida* kan sprida sig från esofagus, särskilt vid samtidig infektion med herpes simplexvirus (HSV) eller cytomegalovirus (CMV). Candidemi förekommer hos upp till 12 procent av hivinfekterade barn med kroniskt kvarliggande central venkateter för total parental nutrition eller intravenös antibiotikabehandling. Flukonazol har använts för att behandla invasiv kandidos hos barn. Vid behandling av invasiv kandidos krävs högre doser av flukonazol än vid mukokutan infektion. Alternativt kan en initial behandling med amfotericin B administreras och därefter försiktigt åtföljas av behandling med flukonazol. Administrering av flukonazol 12 mg/kg/dag till barn ger en likartad exponering som standarddosen 400 mg dagligen till vuxna och högre doser rekommenderas inte till barn. CHMP fann att behandling av invasiv kandidos hos barn hade styrkts på ett tillfredsställande sätt.

Kryptokockinfektioner hos barn

Kryptokockos är en aidsdefinierande opportunistisk infektion. Det finns även en ökad risk hos patienter med vissa lymfom (t.ex. Hodgkins sjukdom), sarkoidos eller hos patienter som genomgår långvarig kortikosteroidbehandling. Sannolikheten för kryptokockinfektioner är större i samband med hiv, men kryptokockinfektioner är mycket ovanligare bland hivinfekterade barn än vuxna. Flukonazol används för att behandla pediatrika patienter med kryptokockinfektioner. I enlighet med indikationen för vuxna enades CHMP om att det finns tillfredsställande evidens för indikationen behandling av såväl som profylax mot återfall i kryptokockmeningit hos barn.

Profylax mot kandidainfektioner hos barn med nedsatt immunförsvar

Data som stöder indikationen för flukonazol som profylax mot svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar i ”International Registration Dossier (1993)” hämtades från tre studier på barn. Den första undersökte effekten av flukonazol jämfört med nystatinbehandling ensamt, den andra

jämförde flukonazol med orala polyener (nystatin eller amfotericin B) och den tredje med ketokonazol. Flukonazol, administrerat i doser om 1 mg/kg/dag och 3 mg/kg/dag var mer effektivt än det aktiva jämförelseläkemedlet för att förhindra svampinfektioner. Den rekommenderade dosen av flukonazol för att förhindra svampinfektioner hos vuxna är 50–400 mg och vid tillämpning av den ovan nämnda algoritmen blir resultatet en rekommenderad dos för barn på 3–12 mg/kg. CHMP enades om att flukonazol är indicerat som profylax mot kandidainfektioner hos barn med nedsatt immunförsvar.

Slutligen och sammanfattningsvis antog CHMP följande grupp av indikationer för Diflucan och associerade namn för kapslar (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), infusionsvätska, lösning (iv), sirap samt pulver för oral suspension.

Diflucan (flukonazol) är indicerat för följande svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Diflucan är indicerat till vuxna för behandling av:

- *Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).*
- *Koccidiodomykos (se avsnitt 4.4).*
- *Invasiv kandidos.*
- *Mukös kandidainfektion såsom orofaryngeal och esofageal kandidainfektion, kandiduri samt kronisk mukokutan kandidainfektion.*
- *Kronisk oral atrofisk kandidainfektion (protesstomatit) då tandhygien eller lokalbehandling inte är tillräcklig.*
- *Vaginal kandidos, akut eller recidiverande, då lokalbehandling inte är lämplig.*
- *Kandidabalanit då lokalbehandling inte är lämplig.*
- *Svampinfektioner såsom tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor samt kutana kandidainfektioner då systemisk behandling är indicerad.*
- *Tinea unguium då andra medel inte anses lämpliga.*

Diflucan är indicerat till vuxna för profylax mot:

- *Återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.*
- *Återfall i orofaryngeal eller esofageal kandidainfektion hos hivinfekterade patienter med hög recidivrisk.*
- *Recidiverande vaginal kandidos (fyra eller fler episoder per år) för att minska incidensen.*
- *Kandidainfektion hos patienter med långvarig neutropeni (såsom patienter med hematologiska maligniteter som genomgår kemoterapi eller blodstamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).*

Diflucan är indicerat till fullgångna nyfödda barn, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0–17 års ålder:

Diflucan används för behandling av mukös kandidainfektion (orofaryngeal, esofageal), invasiv kandidos, kryptokockmeningit samt som profylax mot kandidainfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Diflucan kan användas som underhållsbehandling för att förhindra återfall i kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

Behandlingen kan påbörjas innan odlingsresultaten eller andra laboratorieprov är kända, men så snart dessa resultat blir tillgängliga ska den antiinfektiva behandlingen justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antimykotiska läkemedel ska beaktas.

Kapslar, 150 mg

Indikationen genital kandidainfektion, det vill säga vulvovaginal kandidos hos vuxna kvinnor och kandidabalanit hos vuxna män, hade godkänts i vissa medlemsstater för kapslar 150 mg på grund av den praktiska engångsdosen. CHMP ansåg att de av innehavaren av godkännande för försäljning framlagda uppgifterna var tillfredsställande för dessa indikationer. Eftersom lokalbehandling är första linjens behandling för denna kandidainfektion är kapseln med engångsdosen 150 mg specifikt indicerad för ovan nämnda indikationer för genital kandidainfektion hos vuxna då lokalbehandling inte är lämplig.

För engångskapseln med dosen 150 mg enades CHMP om följande lydelse i avsnitt 4.1 i produktresumén:

Diffucan (flukonazol) är indicerat för följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 5.1):

- *Akut vaginal kandidos då lokalbehandling inte är lämplig.*
- *Kandidabalanit då lokalbehandling inte är lämplig.*

Behandlingen kan påbörjas innan odlingsresultaten eller andra laboratorieprov är kända, men så snart dessa resultat blir tillgängliga ska den antiinfektiva behandlingen justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antimykotiska medel ska beaktas.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Det förekom skillnader mellan medlemsstaterna i doseringen för olika infektioner, exempelvis för olika mukösa kandidainfektioner. Samma sak gällde även för kryptokockos/profylax mot kryptokockinfektioner, invasiv kandidos och vaginal kandidos. Det förekom också skillnader i ordalydelsen om doseringsrekommendationer för ungdomar och barn i alla indikationer.

För att harmonisera doseringen anmodades innehavaren av godkännande för försäljning att lägga till en tabell i doseringsavsnittet med de rekommenderade doserna för varje indikation och att särskilja behandling och profylax. Eftersom den orala absorptionen är snabb och nästan fullständig, är de doser med flukonazol som rekommenderas för behandling och/eller profylax för de olika indikationerna desamma för oral (kapslar, oral suspension och sirap) och intravenös administrering. På grundval av de data som lämnats in enades CHMP om doseringsrekommendationer för varje indikation.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för flukonazol hos barn har ett välkänt förhållande gentemot profilen hos vuxna när det gäller distributionsvolym och clearance. Detta resulterar i en doseringsregim för barn som är ekvivalent med den för vuxna. Doser om 3 mg/kg till barn har visat sig vara effektiva mot svampinfektioner hos barn med nedsatt immunförsvar och även för behandling av pediatriska patienter med svåra svampinfektioner, såsom kryptokockmeningit.

CHMP konstaterade att dosering för ungdomar hade utelämnats; doseringen för denna åldersgrupp angavs inte i någon av de nationella produktresuméerna. Som svar på frågor från CHMP angav innehavaren av godkännande för försäljning en dosering för denna särskilda åldersgrupp baserat på riktlinjerna "Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal product in the paediatric population, 2006".

CHMP anser dessutom att säkerheten och effekten för indikationen genital kandidainfektion inte fastställts i den pediatriiska populationen eftersom alla tillgängliga data för barn och ungdomar härrör från studier av andra indikationer än genital kandidainfektion. I mycket sällsynta fall är det emellertid nödvändigt att behandla ungdomar (dvs. då det saknas andra (särskilt lokala) lämpliga behandlingar) och dessa fall bör inte helt uteslutas från behandling. Sålunda återspeglas CHMP:s diskussion i den slutgiltiga ordalydelsen för denna indikation i avsnitt 4.2 i produktresumén för alla formuleringar inklusive kapslar, 150 mg.

I den slutgiltiga texten som godkändes för avsnitt 4.2 i produktresumén har doserna i den pediatriiska populationen delats in i följande åldersgrupper: spädbarn, småbarn och barn (28 dagar till 11 år), ungdomar (12–17 år) och fullgångna nyfödda barn (0–27 dagar).

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Det förekommer skillnader mellan alla medlemsstater när det gäller enskilda stycken i detta avsnitt.

Allmänt beaktades CSP (Core Safety Profile) av den 2 april 2009.

En varning har lagts till att medlet inte ska användas för barn när det gäller tinea capitis.

När det gäller kryptokockos finns det begränsad evidens för effekten av flukonazol vid behandling av kryptokockos med annan lokalisation (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockos).

För djupa endemiska mykoser fanns det begränsad evidens för effekten av flukonazol vid behandling av andra former av endemisk mykos såsom *parakockidioidmykos*, *lymfokutan sporotrikos* och *histoplasmos* och de nämns inte längre i avsnitt 4.1 i produktresumén. En varning har följaktligen lagts till i detta avsnitt.

För patienter med nedsatt njurfunktion har en varning lagts till med en korsreferens till avsnitt 4.2 om dosering för denna patientpopulation.

Varningen om effekten på hjärt-kärlsystemet och sambandet med förlängt QT-intervall på EKG har förstärkts. Samtidig administrering med andra läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerad. Dessutom har halofantrin visat sig förlänga QTc-intervallet vid den rekommenderade behandlingsdosen och är ett substrat för CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas därför inte. Mer omfattande information har lagts till under avsnitt 4.5 i produktresumén.

En varning om överkänslighetsreaktioner har lagts till i likhet med för andra azoler.

Eftersom flukonazol är en kraftig CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare samt även hämmar CYP2C19 ska patienter som genomgår behandling övervakas om de samtidigt behandlas med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras av CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4.

Alla ovan nämnda ändringar accepterades av CHMP och gäller alla formuleringar.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt. Det är motiverat att ta med ämnen för vilka det är känt att CYP3A4 är involverat och det finns additiva negativa effekter på förlängningen av QT-intervallet (såsom halofantrin, midazolam och triazolam).

Den ordalydelse om interaktionen med itraconazol (en annan triazol) i produktinformationen för sakvinavir som tagits med ändrades med hänsyn till de nyligen genomförda ändringarna i märkningen

för sakvinavir (kontraindikation för samtidig administrering med andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet). Samtidig användning av flukonazol med sakvinavir kontraindicerades i enlighet därmed med en korsreferens till avsnitt 4.3 i produktinformationen. Alla ovan nämnda ändringar accepterades av CHMP och gäller alla formuleringar.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt, vilken gäller för alla formuleringar av Diflucan. CSP (Core Safety Profile) beaktades vid harmoniseringen av angivna biverkningar i de nationella produktresuméerna för Diflucan. Den allmänna texten om frekvensklassificering samt biverkningar som förekommit efter godkännandet för försäljning förtydligades och frekvensen av ett antal händelser reviderades. CHMP granskade metoden och det statistiska förfarandet tillsammans med inlämnade data och kom fram till att de skattade frekvenserna var lämpliga.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Delar av detta avsnitt omorganiserades i enlighet med riktlinjerna. Underrubriker som Verkningsmekanism, PK/PD-förhållande, Resistensmekanismer och Brytpunkter (enligt EUCAST – European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing) lades till.

Övriga avsnitt i produktresumén

CHMP anmodade innehavaren av godkännandet för försäljning att gå igenom alla övriga avsnitt i de nationellt godkända produktresuméerna och föreslå lämpliga ändringar i texten där den skiljer sig åt mellan länderna. Även mindre tryckfel rättades till. Alla dessa ändringar godkändes av CHMP.

Bipacksedel

Ändringarna i produktresumén ledde till flera motsvarande ändringar i bipacksedeln. Efter genomförda ändringar gjordes en läsbarhetstest som lämnades in och utvärderades under hänskjutningsförfarandet. Ordalydelsen i den slutgiltiga bipacksedeln antogs av CHMP.

KVALITET – MODUL 3

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett förslag till harmonisering av kvalitetsmodulen. Uppgifterna om utveckling, tillverkning och kontroll av kapslar, pulver för oral suspension, sirap och infusionsvätska, lösning, har framlagts på ett tillfredsställande sätt. Resultaten av genomförda tester tyder på tillfredsställande konsekvens och enhetlighet när det gäller viktiga kvalitetsegenskaper hos läkemedlet, vilket i sin tur ledde fram till slutsatsen att läkemedlets kliniska prestanda bör vara tillfredsställande och enhetlig.

Baserat på granskningen av uppgifterna antog CHMP en harmoniserad modul 3.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Sammanfattningsvis antog CHMP, på grundval av utvärderingen av förslagen och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning samt kommitténs egna diskussioner, den harmoniserade produktinformationen för de olika läkemedelsformerna av Diflucan och associerade namn, med beaktande av läkemedelsformerna. Framför allt harmoniserades indikationerna och tillhörande doseringsrekommendationer. En harmoniserad modul 3 antogs också. Baserat på ovan nämnda uppgifter kom CHMP fram till att nytta-riskförhållandet för Diflucan och associerade namn var positivt och att den harmoniserade produktinformationen kunde godkännas.

CHMP rekommenderar att de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Diflucan och associerade namn (se bilaga I) ändras med beaktande av följande:

- Hänskjutandet gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning för produktresumé, märkning och bipacksedel har bedömts på grundval av den framlagda dokumentationen och kommitténs vetenskapliga diskussion.