

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Diflucan και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Η φλουκοναζόλη είναι ουσία που ανήκει στη χημική κατηγορία των παραγώγων τριαζόλης. Η φλουκοναζόλη αναστέλλει ειδικά τη σύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες, καθώς και τα ένζυμα μυκήτων μέσω του κυτοχρώματος P-450. Η φλουκοναζόλη παρουσιάζει αντιμυκητιασική δράση έναντι των περισσότερων κοινών κλινικών ειδών *Candida*. Η φλουκοναζόλη παρουσιάζει επίσης δράση *in vitro* έναντι των ειδών *Cryptococcus*. Η φλουκοναζόλη, αζόλη τρίτης γενιάς, χαρακτηρίζεται από υψηλή βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα, ευρεία κατανομή στα σωματικά υγρά και στους ιστούς, προβλέψιμη νεφρική κάθαρση και δυνατότητα χορήγησης μία φορά την ημέρα. Το χαρακτηριστικό της διαλυτότητας επιτρέπει τη χορήγηση της ουσίας τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλέβια. Καθώς οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της χορηγούμενης από το στόμα ή ενδοφλεβίως φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες και η φλουκοναζόλη έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη χορήγηση της ουσίας από το στόμα ισχύουν επίσης και για το ενδοφλέβιο σκεύασμα.

Η φλουκοναζόλη διατίθεται για χρήση από το στόμα σε καψάκια των 50 mg, 100 mg, 150 mg και 200 mg, σε σιρόπι των 5 mg/mL και σε σκόνη των 50 mg ή 200 mg/5 mL για την παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος με ανασύσταση σε νερό. Επειδή η θεραπεία της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων απαιτεί τη χορήγηση μίας δόσης 150 mg φλουκοναζόλης, σε ορισμένα κράτη μέλη διατίθεται εύχρηστη συσκευασία με ένα καψάκιο 150 mg φλουκοναζόλης αποκλειστικά για την ένδειξη της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων και, ειδικότερα, για τη θεραπεία της οξείας κολπικής καντιντίασης και της καντιντιασικής βαλανίτιδας.

Η φλουκοναζόλη διατίθεται επίσης και σε σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης 2 mg/mL διαλύματος φυσιολογικού ορού.

Επιπλέον, η φλουκοναζόλη ήταν διαθέσιμη για τοπική χρήση σε σκεύασμα γέλης 0,5%. Το συγκεκριμένο σκεύασμα εγκρίθηκε μόνο στην Ιταλία για τη θεραπεία δερματομυκητίασης που οφείλετο σε δερματόφυτα, ζυμομύκητες και μούχλα. Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της διαδικασίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) απέσυρε εκουσίως το σκεύασμα γέλης από την ευρωπαϊκή αγορά. Για τον λόγο αυτό, η έκβαση της εν λόγω διαδικασίας παραπομπής δεν περιλαμβάνει καμία αξιολόγηση του σκευάσματος γέλης.

Το Diflucan συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων για την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών, σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα ως άνω αναφερόμενα προϊόντα (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στη γραμματεία της CHMP/του EMA την επίσημη διαδικασία παραπομπής, με βάση το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, με σκοπό να εξομαλύνει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις αποκλίνουσες ΠΧΠ σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Καψάκια των 50 mg, 100 mg, 150 mg και 200 mg, σιρόπι των 5 mg/mL, σκόνη για την παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος των 50 mg/5mL ή 200 mg/5 mL και διάλυμα προς έγχυση 2 mg/mL.

Η CHMP αξιολόγησε τις πληροφορίες του προϊόντος λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες εθνικές πληροφορίες του προϊόντος και την υφιστάμενη επιστημονική γνώση και συζήτησε τις ενδείξεις για κάθε μία ιατρική πάθηση ξεχωριστά. Επίσης, συζητήθηκε και τεκμηριώθηκε η προφυλακτική χρήση του Diflucan, ξεχωριστά από τις θεραπευτικές ενδείξεις. Επιπλέον, έχουν διευκρινιστεί οι παιδιατρικές ενδείξεις.

Σε όλες τις μελέτες καντιντίασης των βλεννογόνων η φλουκοναζόλη ήταν αποτελεσματική και ισοδύναμη ή ανώτερη από τα συνήθη φαρμακευτικά προϊόντα τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Επίσης, ήταν γενικώς καλά ανεκτή και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές σε δόσεις έως και 400 mg/ημέρα. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη φλουκοναζόλη ως κατάλληλη θεραπεία για την καντιντίαση των βλεννογόνων, περιλαμβανομένης της στοματοφαρυγγικής και της οισοφαγικής καντιντίασης, της καντιντουρίας και της χρόνιας δερματοβλεννογονίας καντιντίασης. Η CHMP συμφώνησε ότι η φλουκοναζόλη πρέπει να ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ατροφικής καντιντίασης του στόματος (καυσαλγία) όταν η στοματική υγιεινή ή η τοπική θεραπεία κρίνονται ανεπαρκείς.

Εξετάστηκε η ένδειξη της πρόληψης υποτροπών σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς (ασθενείς με HIV ή καρκίνο). Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα δοσολογικά σχήματα, 100 mg/ημέρα, 200 mg/ημέρα και 200 mg τρεις φορές την εβδομάδα. Σε όλες τις μελέτες η φλουκοναζόλη ήταν εξίσου ή περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της κλινικής υποτροπής. Σε ασθενείς με καρκίνο ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των μυκητιασικών υποτροπών. Η CHMP απεφάνθη ότι η συνεχής θεραπεία με φλουκοναζόλη με δόση 100 mg/ημέρα και η συνεχής ή η διαλείπουσα θεραπεία με δόση 200 mg/ημέρα είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών στοματοφαρυγγικής ή οισοφαγικής καντιντίασης σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς και ότι είναι καλώς ανεκτή. Η CHMP συμφωνεί για τη διάκριση της θεραπείας από την προφύλαξη της υποτροπής σε περιπτώσεις στοματοφαρυγγικής καντιντίασης και παρουσίασε την κατάλληλη δοσολογία.

Οι καντιντιασικές λοιμώξεις στην περιοχή των ανδρικών και γυναικείων γεννητικών οργάνων είναι σχετικά συνήθεις και αποκρίνονται ικανοποιητικά στη χορήγηση φλουκοναζόλης από το στόμα. Η φλουκοναζόλη έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της οξείας ή υποτροπιάζουσας αιδοιοκολπικής καντιντίασης σε γυναίκες και της καντιντιασικής βαλανίτιδας σε άνδρες. Η φλουκοναζόλη χρησιμοποιείται επίσης ως θεραπεία συντήρησης (προφύλαξη) για την πρόληψη της υποτροπής κολπικής καντιντίασης. Η χορήγηση θεραπείας με μία δόση φλουκοναζόλης για την κολπική καντιντίαση και την καντιντιασική βαλανίτιδα αποτελεί θεραπευτική επιλογή εδώ και περίπου 30 χρόνια. Οι αποδείξεις βασίζονται σε ένα πρόγραμμα κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν στο πλαίσιο τριών μελετών αιδοιοκολπικής καντιντίασης και μιας μελέτης καντιντιασικής βαλανίτιδας. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική εικόνα της φλουκοναζόλης διευκολύνει τη χρήση της ως φαρμακευτικό προϊόν μίας δόσης λόγω της παρατεταμένης ημιζωής αποβολής διάρκειας περίπου 36 ωρών και της κατανομής της στους κολπικούς ιστούς και στις εκκρίσεις, με συγκεντρώσεις πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση για το *C. albicans* οι οποίες διατηρούνται για τουλάχιστον 72 ώρες. Ως εκ τούτου, η μία δόση των 150 mg φλουκοναζόλης παρέχει ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία για την αιδοιοκολπική καντιντίαση σε ενήλικες γυναίκες ή για την καντιντιασική βαλανίτιδα σε ενήλικες άνδρες. Η CHMP απεφάνθη ότι η φλουκοναζόλη, λαμβανομένης υπόψη της δράσης της έναντι των ειδών *Candida* και της φαρμακοκινητικής της, αποτελεί ασφαλή, αποτελεσματική και εύχρηστη εναλλακτική επιλογή στην τοπική θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα μίας δόσης τόσο για την καντιντιασική κολπίτιδα και την καντιντιασική βαλανίτιδα σε ενήλικες όσο και για την πρόληψη της υποτροπής κολπικής καντιντίασης. Η

CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ για τις εν λόγω ενδείξεις ήταν ικανοποιητικά.

Οι ενδημικές μυκητιάσεις αποτελούν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας σε αρκετές χώρες και η συχνότητά τους αυξάνεται διαρκώς με την εξάπλωση της λοίμωξης HIV. Η κοκκιδιοειδομυκητίαση είναι νόσος με διάφορες μορφές εκδήλωσης. Η συχνότητα εμφάνισης σε ενδημικές περιοχές των εν λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων είναι αυξανόμενη και ο πληθυσμός που μετακινείται στις συγκεκριμένες ενδημικές περιοχές στις Ηνωμένες Πολιτείες και στη Νότια Αμερική αυξάνεται διαρκώς. Η θεραπεία με φλουκοναζόλη είναι αποτελεσματική για αρκετές εν τω βάθει μυκητιάσεις, όπως υποστηρίζεται από τα δεδομένα κλινικών δοκιμών και από τις συστάσεις των κλινικών κατευθυντήριων γραμμών. Η CHMP απεφάνθη ότι η φλουκοναζόλη σε δόσεις 400 mg έως 800 mg ημέρα είναι ασφαλής και αποτελεσματική πρωτεύουσα θεραπεία για την κοκκιδιοειδομυκητίαση. Επίσης, η CHMP συμφώνησε ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φλουκοναζόλης σε διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (κρυπτοκοκκίαση, διηθητική καντιντίαση) είναι επαρκή σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές επιλογές και καταδεικνύουν θετική σχέση οφέλους/κινδύνου. Η χρήση της φλουκοναζόλης για τις προαναφερθείσες ενδείξεις υποστηρίζεται επίσης από τις κατευθυντήριες γραμμές της Λοιμωξιολογικής Ένωσης των ΗΠΑ (IDSA). Σε ό,τι αφορά τις ενδείξεις της παρακοκκιδιοειδομυκητίασης, της ιστοπλάσμωσης, της λεμοφοδερματικής σποροτρίχωσης, όπου άλλα φάρμακα αποδείχθηκαν ανεπαρκή ή δεν ήταν επαρκώς ανεκτά, η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα δεν ήταν επαρκή. Συνεπώς, οι εν λόγω ενδείξεις δεν αναφέρονται πλέον στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ, ενώ στην αντίστοιχη παράγραφο προστέθηκε προειδοποίηση.

Στις δερματομυκητιάσεις περιλαμβάνονται δερματοφυτία των ποδών (*Tinea pedis*), δερματοφυτία του ψιλού δέρματος (*Tinea corporis*), δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών (*Tinea cruris*), ποικιλόχρους πιτυρίαση (*Tinea versicolor*), δερματοφυτία των ονύχων (*Tinea unguium*) (ονυχομυκητίαση) και καντιντιασικές λοιμώξεις του δέρματος. Η χρήση της φλουκοναζόλης για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων του δέρματος εξετάστηκε σε αρκετές συγκριτικές και μη συγκριτικές μελέτες. Οι εν λόγω μελέτες κατέδειξαν ότι η χορηγούμενη από το στόμα φλουκοναζόλη είναι αποτελεσματικό και καλώς ανεκτό αντιμυκητιασικό φάρμακο κατά της δερματοφυτίας του ψιλού δέρματος (*Tinea corporis*), της δερματοφυτίας των μηρογεννητικών πτυχών (*Tinea cruris*), της δερματοφυτίας των ποδών (*Tinea pedis*), της ποικιλόχρους πιτυρίασης (*Tinea versicolor*) και της ονυχομυκητίασης. Σε ό,τι αφορά τη δερματοφυτία των ονύχων (ονυχομυκητίαση), διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι η φλουκοναζόλη ενδείκνυται μόνο όταν τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν κρίνονται κατάλληλα. Η CHMP συμφωνεί με την τελική διατύπωση της ένδειξης.

Η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα προκαλείται από τον μύκητα *Cryptococcus neoformans*. Παρά το γεγονός ότι ο *C. neoformans* προσβάλλει συνήθως ανοσοανεπαρκή άτομα, οι ασθενείς χωρίς προφανή προβλήματα στο ανοσοποιητικό σύστημα εμφανίζουν επίσης κρυπτοκοκκίαση. Η φλουκοναζόλη έχει καταδείξει *in vitro* και *in vivo* αποτελεσματικότητα έναντι του *Cryptococcus neoformans* και παρέχει στους γιατρούς θεραπευτική επιλογή χαμηλότερης τοξικότητας από την αμφοτερικίνη Β. Η φλουκοναζόλη έχει τεκμηριωθεί ως ασφαλής και αποτελεσματική αντιμυκητιασική θεραπεία σε υγιείς και ανοσοανεπαρκείς ασθενείς που πάσχουν από κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα και υπάρχουν κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη φλουκοναζόλη ως θεραπεία σε παιδιά και ενήλικες. Η CHMP συμφώνησε ότι τα υποστηρικτικά δεδομένα αφορούν μόνο την ένδειξη κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας που περιλαμβάνόταν στην ΠΧΠ και όχι τη γενική ένδειξη για κρυπτοκοκκίαση.

Η φλουκοναζόλη έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τη διηθητική καντιντίαση. Η φλουκοναζόλη και η αμφοτερικίνη Β παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά κλινικής απόκρισης και επιβίωσης στη θεραπεία της καντινταιμίας. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το

φάρμακο ήταν συχνότερες με την αμφοτερικίνη Β. Η CHMP απεφάνθη ότι η φλουκοναζόλη είναι ασφαλές και αποτελεσματικό φαρμακευτικό προϊόν για την προφύλαξη ή τη θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης σε σύγκριση με άλλες θεραπείες. Η συγκεκριμένη ένδειξη δεν έχει περαιτέρω αναφορές σε μεμονωμένες μορφές λοιμώξεων διηθητικής καντιντίασης.

Οι καντιντιασικές διηθητικές λοιμώξεις αποτελούν πλέον κοινές και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές σε ασθενείς με λευχαιμία, καρκίνο, αιματολογικές κακοήθειες και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς διατρέχουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο καντινταιμίας. Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως για σκοπούς προφύλαξης, αλλά ελάχιστες είναι οι μελέτες που έχουν αξιολογήσει επαρκώς την αποτελεσματικότητά τους. Οι αρχικές αιτήσεις για την ένδειξη πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων περιλάμβαναν επτά συγκριτικές κλινικές μελέτες στις οποίες 755 ασθενείς έλαβαν φλουκοναζόλη από το στόμα, 383 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο και 374 ασθενείς έλαβαν φάρμακα σύγκρισης από το στόμα. Οι ασθενείς στην πλειονότητά τους ξεκίνησαν την αντιμυκητιασική προφύλαξη πριν ενταχθούν στη φάση επαγόμενης ουδετεροπενίας μέσω χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας για κακοήθεις νόσους ή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Συνολικά, η χρήση της φλουκοναζόλης ως προφυλακτικού φαρμάκου για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων παρά τον εμβολιασμό σε ουδετεροπενικούς ασθενείς τεκμηριώνεται στην αρχική αίτηση.

Επιπλέον, η φλουκοναζόλη έχει καθιερωθεί ως η συνήθης θεραπεία για την πρόληψη λοιμώξεων παρά τον εμβολιασμό σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Πρόσφατα, η Λοιμωξιολογική Ένωση των ΗΠΑ (IDSA: *Pappas et al 2009*) δημοσίευσε επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση αντιμυκητιασικών φαρμάκων, περιλαμβανομένης της ένδειξης πρόληψης στις περιπτώσεις που η φλουκοναζόλη συνιστάται για πρόληψη. Η CHMP συμφώνησε με τα υποβληθέντα δεδομένα και έκρινε ότι η φλουκοναζόλη είναι αποτελεσματική για την προφύλαξη καντιντιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία.

Χρήση σε παιδιά

Το 2005-2006 πραγματοποιήθηκε κοινή αξιολόγηση των παιδιατρικών δεδομένων στην ΕΕ, στο πλαίσιο της οποίας αξιολογήθηκαν φαρμακοκινητικά δεδομένα από 113 παιδιατρικούς ασθενείς προερχόμενα από 5 μελέτες: 2 μελέτες μίας δόσης, 2 μελέτες πολλαπλών δόσεων και μία μελέτη σε πρόωρα νεογνά. Υποβλήθηκαν και πρόσθετα δεδομένα από μια μελέτη παρηγορητικής χρήσης (EU, 2006). Το προτεινόμενο κείμενο για τη φαρμακοκινητική σε παιδιά είναι η διατύπωση που συμφωνήθηκε κατά τη διάρκεια της κοινής αξιολόγησης στην ΕΕ.

Η φλουκοναζόλη είναι αποτελεσματική θεραπεία κατά των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες σε όλο το εύρος των δοσολογικών σχημάτων σύμφωνα με τις συστάσεις των εθνικών ΠΧΠ (50-400 mg την ημέρα). Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η φλουκοναζόλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καντιντίασης των βλεννογόνων (στοματοφαρυγγικής, οισοφαγικής), συστημικής καντιντίασης και κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων, καθώς και για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ανοσοανεπαρκή παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο μετά από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

Καντιντίαση των βλεννογόνων (στοματοφαρυγγική και οισοφαγική) σε παιδιά

Οξεία στοματική καντιντίαση μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό έως και 5% των νεογνών. Σχετίζεται συχνότερα με σοβαρές ανοσολογικές βλάβες που οφείλονται σε σακχαρώδη διαβήτη, λευχαιμία, λέμφωμα, κακοήθεια, ουδετεροπενία και λοιμώξεις HIV όπου εμφανίζεται ως δείκτης πρόγνωσης της

κλινικής εξέλιξης του AIDS. Η χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, κορτικοστεροειδών, κυτταροτοξικών φαρμάκων και ακτινοθεραπείας αποτελούν επίσης παράγοντες προδιάθεσης. Η στοματοφαρυγγική καντιντίαση συνεχίζει να είναι μία από τις συχνότερες ευκαιριακές λοιμώξεις σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από HIV κατά τη φάση της αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας (HAART) (28% των παιδιών), με συχνότητα εμφάνισης 0,93 ανά 100 ανθρωποέτη παιδιών.

Η οισοφαγική καντιντίαση σχετίζεται κυρίως με τη λοίμωξη HIV ή άλλες μορφές ανοσοκαταστολής σε παιδιά. Η συχνότητα εμφάνισης της οισοφαγικής καντιντίασης το 2001 ήταν περίπου 0,08 ανά 100 ανθρωποέτη παιδιών μετά από την έναρξη χορήγησης HAART. Η καντιντιασική οισοφαγίτιδα συνεχίζει να παρατηρείται σε παιδιά που δεν αποκρίνονται σε αντιρετροϊκή θεραπεία. Στους παράγοντες κινδύνου για την οισοφαγική καντιντίαση σε παιδιά με λοίμωξη HIV περιλαμβάνονται οι χαμηλές συγκεντρώσεις CD4 (<100 κύτταρα/ mm^3), το υψηλό ιικό φορτίο και η ουδετεροπενία (<500 κύτταρα/ mm^3). Η συστηματική θεραπεία είναι ουσιώδης για την οισοφαγική νόσο και πρέπει να ξεκινάει εμπειρικά στα παιδιά που έχουν προσβληθεί από HIV και πάσχουν από στοματοφαρυγγική καντιντίαση και οισοφαγικά συμπτώματα. Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμπτώματα υποχωρούν εντός μερικών ημερών από την έναρξη της αποτελεσματικής θεραπείας. Τα πόσιμα ή ενδοφλέβια διαλύματα φλουκοναζόλης, χορηγούμενα για 14–21 ημέρες, είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά για τη θεραπεία της καντιντιασικής οισοφαγίτιδας.

Η CHMP συμφώνησε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι επαρκή για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση της φλουκοναζόλης στη θεραπεία και πρόληψη της καντιντίασης των βλεννογόνων (στοματοφαρυγγική και οισοφαγική) σε παιδιά.

Διηθητική καντιντίαση σε παιδιά

Η διάχυτη καντιντίαση δεν είναι συχνή σε παιδιά με λοίμωξη HIV, αλλά ο *Candida* μπορεί να εξαπλωθεί από τον οισοφάγο, ειδικότερα σε περιπτώσεις συνλοίμωξης με τον ιό του απλού έρπητα (HSV) ή τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Η καντινταιμία παρατηρείται σε ποσοστό έως 12% των παιδιών με λοίμωξη HIV και που φέρουν χρόνιους μόνιμους καθετήρες σε κεντρική φλέβα για πλήρη παρεντερική διατροφή ή χορήγηση ενδοφλέβιων αντιβιοτικών. Η φλουκοναζόλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων διηθητικής καντιντίασης σε παιδιά. Η θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις φλουκοναζόλης από αυτές που χρησιμοποιούνται για τις βλεννογονοδερματικές νόσους. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγείται αρχικά ένας κύκλος θεραπείας με αμφοτερικίνη Β και, στη συνέχεια, η θεραπεία να ολοκληρώνεται με τη χορήγηση φλουκοναζόλης. Η φλουκοναζόλη που χορηγείται σε παιδιά σε δόση 12 mg/kg/ημέρα παρέχει έκθεση παρόμοια με τη συνήθη ημερήσια δόση των 400 mg για τους ενήλικες και οι υψηλότερες δόσεις σε παιδιά δεν συνιστώνται. Η CHMP έκρινε ότι η θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης σε παιδιά έχει καταδειχθεί επαρκώς.

Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις σε παιδιά

Η κρυπτοκοκκίαση είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη προσδιοριστική του AIDS. Άλλες παθήσεις οι οποίες θέτουν αυξημένο κίνδυνο είναι ορισμένες μορφές λεμφώματος (π.χ. λέμφωμα Hodgkin), η σαρκοείδωση, καθώς και η μακροχρόνια λήψη θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Οι κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις σχετίζονται συχνότερα με τη λοίμωξη HIV, ωστόσο, οι κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις εμφανίζονται με πολύ μικρότερη συχνότητα σε παιδιά με λοίμωξη HIV σε σύγκριση με τους ενήλικες. Η φλουκοναζόλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με κρυπτοκοκκική νόσο. Σε ό,τι αφορά την ένδειξη για τους ενήλικες, η CHMP συμφώνησε ότι υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την ένδειξη της θεραπείας και της πρόληψης υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά.

Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ανοσοανεπαρκή παιδιά

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν την ένδειξη της φλουκοναζόλης για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς και περιέχονται στο διεθνές μητρώο παιδιατρικής (paediatric International Registration Dossier, 1993) προήλθαν από τρεις μελέτες σε παιδιά: μία μελέτη για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης έναντι της μονοθεραπείας με νυστατίνη, μία μελέτη σύγκρισης με πόσιμα πολυένια (νυστατίνη ή αμφοτερικίνη Β) και μια τρίτη μελέτη σύγκρισης με την κετοκοναζόλη. Η φλουκοναζόλη χορηγούμενη σε δόσεις 1 mg/kg/ημέρα και 3 mg/kg/ημέρα ήταν πιο αποτελεσματική από τον ενεργό συγκριτή στην πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων. Η συνιστώμενη δόση της φλουκοναζόλης για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες είναι 50-400 mg, με τη χρήση δε του προαναφερθέντος αλγόριθμου προκύπτει η συνιστώμενη δόση 3-12 mg/kg σε παιδιά. Η CHMP συμφώνησε ότι η φλουκοναζόλη ενδείκνυται για την προφύλαξη καντιντιασικών λοιμώξεων σε ανοσοανεπαρκή παιδιά.

Συνοψίζοντας τα ανωτέρω, η CHMP ενέκρινε τις ακόλουθες ενδείξεις για το Diflucan και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του για τα καψάκια (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), το διάλυμα προς έγχυση (ενδοφλέβια), το σιρόπι, τη σκόνη και το πόσιμο ελαιώρημα.

Το Diflucan (φλουκοναζόλη) ενδείκνυται για τις ακόλουθες μυκητιασικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Diflucan ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με:

- *Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)*
- *Κοκκιδιοειδομυκητίαση (βλ. παράγραφο 4.4)*
- *Διηθητική καντιντίαση*
- *Καντιντίαση των βλεννογόνων, περιλαμβανομένης της στοματοφαρυγγικής και οισοφαγικής καντιντίασης, καντιντουρίας και χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιντίασης*
- *Χρόνια ατροφική καντιντίαση του στόματος (καυσαλγία) όταν η στοματική υγιεινή ή η τοπική θεραπεία κρίνονται ανεπαρκείς*
- *Κολπική καντιντίαση, οξεία ή υποτροπιάζουσα, όταν οι τοπικές θεραπείες δεν κρίνονται κατάλληλες*
- *Καντιντιασική βαλανίτιδα όταν οι τοπικές θεραπείες δεν κρίνονται κατάλληλες*
- *Δερματομυκητίαση, συμπεριλαμβανομένης της δερματοφυτίας των ποδών (Tinea pedis), της δερματοφυτίας του ψιλού δέρματος (Tinea corporis), της δερματοφυτίας των μηρογεννητικών πτυχών (Tinea cruris), της ποικιλόχρους πιτυρίασης (Tinea versicolor) και της δερματοφυτίας των ονύχων (Tinea unguium ή ονυχομυκητίαση) και των καντιντιασικών δερματικών λοιμώξεων, στις περιπτώσεις που ενδείκνυται συστηματική θεραπεία*
- *Δερματοφυτία των ονύχων (Tinea unguium ή ονυχομυκητίαση) όταν άλλα φάρμακα δεν κρίνονται κατάλληλα.*

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για την προφύλαξη παθήσεων, όπως:

- *Υποτροπή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής*
- *Υποτροπή στοματοφαρυγγικής ή οισοφαγικής καντιντίασης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής*
- *Μείωση της συχνότητας εμφάνισης υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίασης (4 ή περισσότερα επεισόδια σε ένα έτος)*
- *Προφύλαξη καντιντιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αιματοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (βλ. Παράγραφο 5.1)).*

Το Diflucan ενδείκνυται για νεογνά, βρέφη, νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 0 έως 17 ετών:

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων (στοματοφαρυγγική, οισοφαγική), της διηθητικής καντιντίασης, της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας, καθώς και για την προφύλαξη των καντιντιασικών λοιμώξεων σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς. Το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη της υποτροπής κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να πραγματοποιείται πριν από τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και άλλων εργαστηριακών εξετάσεων. Ωστόσο, μόλις τα εν λόγω αποτελέσματα καταστούν διαθέσιμα, η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιμυκητιασικών φαρμάκων.

Σκεύασμα των 150 mg, ένα καψάκιο

Η ένδειξη της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων και, ειδικότερα, της αιδοιοκολπικής καντιντίασης σε ενήλικες γυναίκες και της καντιντιασικής βαλανίτιδας σε ενήλικες άνδρες, εγκρίθηκε σε ορισμένα κράτη μέλη για το σκεύασμα του ενός καψακίου των 150 mg λόγω της χρηστικότητας της θεραπείας μίας δόσης. Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ ήταν ικανοποιητικά για τις εν λόγω ενδείξεις. Ωστόσο, καθώς η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη συγκεκριμένη καντιντίαση είναι η τοπική εφαρμογή, το σκεύασμα ενός καψακίου των 150 mg ενδείκνυται ειδικά για τις ανωτέρω καντιντίσεις των γεννητικών οργάνων σε ενήλικες σε περιπτώσεις που η τοπική θεραπεία δεν κρίνεται κατάλληλη.

Σε ό,τι αφορά το σκεύασμα ενός καψακίου των 150 mg, η CHMP συμφωνεί με όσα αναφέρονται στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ, ειδικότερα:

Το Diflucan (fluconazole) ενδείκνυται για τις ακόλουθες μυκητιασικές λοιμώξεις σε ενήλικες (βλ. Παράγραφο 5.1):

- *Οξεία κολπική καντιντίαση όταν η τοπική θεραπεία δεν κρίνεται κατάλληλη*
- *Καντιντιασική βαλανίτιδα όταν η τοπική θεραπεία δεν κρίνεται κατάλληλη*

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να πραγματοποιείται πριν από τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και άλλων εργαστηριακών εξετάσεων. Ωστόσο, μόλις τα εν λόγω αποτελέσματα καταστούν διαθέσιμα, η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιμυκητιασικών φαρμάκων.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Διαφορές στη δοσολογία διαφόρων λοιμώξεων παρατηρήθηκαν στα κράτη μέλη, π.χ. για μεμονωμένες καντιντιασικές λοιμώξεις των βλεννογόνων. Το ίδιο ισχύει για την κρυπτοκοκκίαση/πρόληψη κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων, για τη διηθητική καντιντίαση ή για την κολπική καντιντίαση. Επίσης, παρατηρήθηκαν διαφορές στη διατύπωση των συστάσεων δοσολογίας για εφήβους και παιδιά στο σύνολο των ενδείξεων.

Για την εναρμόνιση της δοσολογίας, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να συμπεριλάβει στην παράγραφο «Δοσολογία» έναν πίνακα με τις συνιστώμενες δόσεις για κάθε ένδειξη και να διαχωρίσει τις συστάσεις θεραπείας από τις συστάσεις πρόληψης. Καθώς η απορρόφηση από το στόμα είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης, οι συνιστώμενες δόσεις φλουκοναζόλης για τη θεραπεία ή/και την προφύλαξη των διαφόρων ενδείξεων είναι ίδιες είτε χορηγούνται από το στόμα (καψάκια, πόσιμο εναιώρημα και σιρόπι) είτε ενδοφλέβια. Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων, η CHMP συμφώνησε με τις συστάσεις δοσολογίας για κάθε ένδειξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λαμβάνοντας υπόψη τον όγκο κατανομής και την κάθαρση, η φαρμακοκινητική εικόνα της φλουκοναζόλης σε παιδιά εμφανίζει σαφή σχέση με αυτήν σε ενήλικες και, συνεπώς, το δοσολογικό σχήμα σε παιδιά είναι ισοδύναμο με αυτό των ενηλίκων. Οι δόσεις των 3 mg/kg σε παιδιά καταδείχθηκαν αποτελεσματικές κατά των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ανοσοανεπαρκή παιδιά και για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα.

Η CHMP επεσήμανε ότι η δοσολογία σε εφήβους παραλείφθηκε καθώς καμία από τις εθνικές ΠΧΠ δεν περιέγραφαν τη δοσολογία για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Κατόπιν των ερωτήσεων που διατυπώθηκαν από τη CHMP, ο ΚΑΚ πρότεινε δοσολογία για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα σύμφωνα με τις «Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον ρόλο της φαρμακοκινητικής στην ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων για τον παιδιατρικό πληθυσμό, 2006».

Επιπλέον η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ένδειξης για την καντιντίαση των γεννητικών οργάνων δεν έχει τεκμηριωθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά και εφήβους προέρχονται από μελέτες που αφορούν άλλες ενδείξεις και όχι τη συγκεκριμένη. Ωστόσο, σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία σε εφήβους είναι επιτακτική (δηλαδή καμία άλλη (ιδίως τοπική) θεραπευτική επιλογή δεν κρίνεται κατάλληλη) και οι εν λόγω περιπτώσεις δεν πρέπει να αποκλείονται πλήρως από τη θεραπεία. Συνεπώς, η τελική διατύπωση στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ σχετικά με τη συγκεκριμένη ένδειξη αντανάκλα τη συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της CHMP σχετικά με όλα τα σκευάσματα σε μορφή καψακίου, περιλαμβανομένου του σκευάσματος των 150 mg.

Στο τελικό εγκεκριμένο κείμενο της παραγράφου 4.2 της ΠΧΠ οι δόσεις για τον παιδιατρικό πληθυσμό έχουν διαιρεθεί σε ηλικιακές ομάδες «βρέφη, νήπια και παιδιά (28 ημερών έως 11 ετών)», «έφηβοι (12 ετών έως 17 ετών)» και «νεογνά (0 έως 27 ημερών)».

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαφορές μεταξύ των κρατών μελών υπάρχουν στις μεμονωμένες υποπαραγράφους της παρούσας παραγράφου.

Γενικά, λήφθηκε υπόψη η βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια που δημοσιεύθηκε στις 2 Απριλίου 2009.

Προστέθηκε προειδοποίηση σχετικά με τη δερματοφυτίαση του τριχωτού της κεφαλής (tinea capitis) καθώς και προειδοποίηση που αποτρέπει τη χρήση σε παιδιά.

Σε ό,τι αφορά την κρυπτοκοκκίαση, οι αποδείξεις αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία της κρυπτοκοκκίασης σε άλλα μέρη του σώματος (π.χ. πνευμονική και δερματική κρυπτοκοκκίαση) είναι περιορισμένες.

Σε περίπτωση εν τω βάθει ενδημικών μυκητιάσεων οι αποδείξεις αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία άλλων μορφών ενδημικών μυκητιάσεων, όπως παρακοκκιδιοειδομυκητίασης, λεμφοδερματικής σποροτρίχωσης και ιστοπλάσμωσης, ήταν περιορισμένες και δεν αναφέρονται πλέον στη συγκεκριμένα παράγραφο 4.1 των πληροφοριών του προϊόντος. Κατά συνέπεια, στη συγκεκριμένη παράγραφο έχει προστεθεί μια προειδοποίηση.

Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, προειδοποίηση με παραπομπή στην παράγραφο 4.2 Δοσολογία προστέθηκε για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Η προειδοποίηση σχετικά με την επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα και τον συσχετισμό με την επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα έχει ενισχυθεί. Αντενδείκνυται η συγχρόνηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων γνωστών για την πρόκληση επιμήκυνσης του διαστήματος QT και τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Επιπλέον, η αλοφαντρίνη έχει καταδειχθεί ότι επιμηκύνει το διάστημα QTc στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η συντρέχουσα χρήση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης. Αναλυτικότερες πληροφορίες έχουν προστεθεί στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ.

Όπως και με τις υπόλοιπες αζόλες, προστέθηκε προειδοποίηση σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Καθώς η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 και μέτριος αναστολέας του CYP3A4, και παράλληλα αναστολέας του CYP2C19, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος τα οποία μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται.

Όλες οι προαναφερθείσες αλλαγές έγιναν δεκτές από τη CHMP και ισχύουν για όλα τα σκευάσματα.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η CHMP εξέτασε την πρόταση του ΚΑΚ και ενέκρινε το εναρμονισμένο κείμενο για τη συγκεκριμένη παράγραφο. Η συμπερίληψη ουσιών γνωστών για τη συμμετοχή του CYP 3A4 και για τις πρόσθετες αρνητικές επιδράσεις στην επιμήκυνση του διαστήματος QT (όπως η αλοφαντρίνη, η μιδαζολάμη και η τριαζολάμη) αιτιολογείται δεδόντως.

Η διατύπωση σχετικά με την αλληλεπίδραση της ιτρακοναζόλης (άλλη τριαζόλη) στις πληροφορίες του προϊόντος για τη σακουιναβίρη τροποποιήθηκε λαμβανομένων υπόψη των πρόσφατων αλλαγών στην επισήμανση για τη σακουιναβίρη (αντένδειξη για συντρέχουσα χορήγηση με άλλα φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QTc). Σύμφωνα με την παράγραφο 4.3 των πληροφοριών του προϊόντος η συντρέχουσα χρήση της φλουκοναζόλης με σακουιναβίρη αντενδείκνυται. Όλες οι προαναφερθείσες αλλαγές έγιναν δεκτές από τη CHMP και ισχύουν για όλα τα σκευάσματα.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η CHMP εξέτασε την πρόταση του ΚΑΚ και ενέκρινε το εναρμονισμένο κείμενο για τη συγκεκριμένη παράγραφο, το οποίο ισχύει για όλα τα σκευάσματα του Diflucan. Η βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια εξετάστηκε κατά την εναρμόνιση των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών στις εθνικές ΠΧΠ του Diflucan. Διευκρινίστηκε το γενικό κείμενο σχετικά με την κατάταξη της συχνότητας εμφάνισης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες προέκυψαν από την εμπειρία κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, ενώ παράλληλα αναθεωρήθηκε η συχνότητα και ο αριθμός

των συμβαμάτων. Η μέθοδος, η στατιστική προσέγγιση και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν εξετάστηκαν και η CHMP έκρινε κατάλληλη την εκτιμηθείσα συχνότητα.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η παράγραφος αυτή αναδιατυπώθηκε εν μέρει βάσει των κατευθυντήριων γραμμών. Προστέθηκαν υποεπικεφαλίδες όπως «Τρόπος δράσης», «Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική σχέση», «Μηχανισμός(οί) ανθεκτικότητας» και «Όρια ευαισθησίας» (σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST)).

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να αξιολογήσει όλες τις υπόλοιπες παραγράφους των εθνικά εγκεκριμένων ΠΧΠ και να προτείνει κατάλληλες αλλαγές στο κείμενο όπου παρατηρούνται αποκλίσεις. Επιπλέον, διορθώθηκαν ελάσσονα τυπογραφικά σφάλματα. Όλες αυτές οι αλλαγές έγιναν δεκτές από την CHMP.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Οι αλλαγές στην ΠΧΠ είχαν ως αποτέλεσμα αρκετές αντίστοιχες αλλαγές και στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Μετά την καταχώριση των διορθώσεων διενεργήθηκε έλεγχος κατανόησης, τα αποτελέσματα του οποίου υποβλήθηκαν και αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής. Η τελική διατύπωση του φύλλου οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε από τη CHMP.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ – ΕΝΟΤΗΤΑ 3

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόταση για την εναρμόνιση της ενότητας σχετικά με την ποιότητα. Οι πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη, την παρασκευή και τον έλεγχο των καψακίων, της σκόνης για παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος, του σιροπιού και του διαλύματος προς έγχυση κρίθηκαν κατάλληλες. Τα αποτελέσματα των δοκιμών που διενεργήθηκαν καταδεικνύουν ικανοποιητική συνεκτικότητα και ομοιομορφία των σημαντικών ποιοτικών χαρακτηριστικών του προϊόντος, γεγονός που οδήγησε στη διατύπωση του συμπεράσματος ότι τα προϊόντα θα έχουν ικανοποιητικές και ομοιόμορφες κλινικές επιδόσεις.

Μετά από εξέταση των δεδομένων η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη ενότητα 3.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Συμπερασματικά, βάσει της αξιολόγησης της πρότασης του ΚΑΚ και των απαντήσεών του καθώς και μετά από τις συζητήσεις στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών του προϊόντος για τα διάφορα σκευάσματα του Diflucan και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοτεχνικές μορφές. Ειδικότερα, εναρμονίστηκαν οι ενδείξεις και οι σχετικές συστάσεις δοσολογίας. Επίσης, εγκρίθηκε η εναρμονισμένη Ενότητα 3. Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Diflucan και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι θετική και εγκρίνει τα εναρμονισμένα έγγραφα πληροφοριών του προϊόντος.

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Diflucan και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα ΙΙΙ.