

ANNEXE II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Diflucan et noms associés (voir Annexe I)

Le fluconazole est une substance appartenant à la classe des produits chimiques des dérivés du triazole. Le fluconazole inhibe spécifiquement la synthèse de l'ergostérol fongique et les enzymes mycosiques utilisant comme médiateur le cytochrome P-450. Le fluconazole présente une activité antifongique contre la plupart des espèces de *Candida* couramment rencontrées en clinique, ainsi qu'une activité *in vitro* contre des espèces de *Cryptococcus*. Le fluconazole, un azole de troisième génération, se caractérise par une biodisponibilité orale élevée, une large distribution dans les liquides et les tissus du corps, une clairance rénale prédictible et une administration une fois par jour. Sa solubilité permet une administration orale aussi bien qu'intraveineuse. Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole étant similaires qu'il soit administré par voie orale ou intraveineuse et le fluconazole présentant une bonne biodisponibilité, les résultats obtenus avec une posologie orale sont également applicables à la formulation intraveineuse.

Le fluconazole est disponible pour une utilisation par voie orale sous forme de gélules de 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg, de sirop à 5 mg/ml et de poudre pour suspension orale à 50 mg ou 200 mg/5 ml après reconstitution dans de l'eau. Le traitement des candidoses génitales nécessitant une dose unique de 150 mg de fluconazole, une présentation pratique contenant une seule gélule à 150 mg de fluconazole est disponible dans certains États membres (EM), uniquement pour l'indication de candidose génitale, plus précisément pour le traitement de la candidose vaginale aiguë et de la balanite candidosique.

Le fluconazole est disponible également pour une utilisation intraveineuse (IV) dans la formulation solution saline 2 mg/ml.

De plus, le fluconazole était aussi disponible pour une utilisation topique dans la formulation gel 0,5 %. Cette formulation n'était approuvée qu'en Italie et était indiquée pour le traitement des dermatomycoses dues à des dermatophytes, des levures et des moisissures. Pendant la durée de l'évaluation au cours de la procédure, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) a volontairement retiré la formulation gel du marché européen. Le résultat de la présente procédure de saisine n'inclut donc aucune évaluation de la formulation gel.

Diflucan a été inscrit sur la liste des produits nécessitant une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée. En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation des produits susmentionnés (et des noms associés), la Commission européenne a avisé le secrétariat du CHMP et de l'EMA d'une saisine au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, afin de résoudre les divergences entre le RCP autorisés au niveau national et d'harmoniser ainsi les RCP divergents dans l'ensemble de l'Union européenne.

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Gélules 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg, sirop 5 mg/ml, poudre pour suspension orale 50 mg/5 ml ou 200 mg/5 ml, solution pour perfusion 2 mg/ml.

Le CHMP a évalué les informations sur le produit du médicament en prenant en compte les versions nationales actuelles et les connaissances scientifiques existantes et a discuté les indications pour chaque maladie individuelle. L'utilisation prophylactique de Diflucan, distincte des indications de traitement, a été également discutée et justifiée. De plus, les indications pédiatriques ont été clarifiées.

Dans toutes les études de candidoses muqueuses, le fluconazole était efficace et équivalent ou supérieur aux agents standard, chez les patients adultes et pédiatriques. Il était également bien toléré en général et il n'a été observé aucune modification cliniquement importante à des doses jusqu'à 400 mg/jour inclus. Les résultats sont en faveur du fait que le fluconazole constitue un traitement approprié des candidoses muqueuses, notamment de la candidose oropharyngée et œsophagique, de la candidurie et de la candidose mucocutanée chronique. Le CHMP a convenu que le fluconazole doit être indiqué pour le traitement de la candidose buccale atrophique chronique (stomatite prothétique), si l'hygiène dentaire ou un traitement topique sont insuffisants.

L'indication de prévention des récurrences chez les patients immunodéprimés (VIH et cancer) a été étudiée. Plusieurs posologies différentes ont été utilisées, 100 mg/jour, 200 mg/jour et 200 mg trois fois par semaine. Dans toutes les études, le fluconazole était d'une efficacité comparable ou supérieure à celle du placebo pour la prévention des rechutes cliniques. Chez les patients cancéreux, elle était supérieure à celle du placebo pour la prévention des récurrences mycosiques. Le CHMP a conclu que le traitement continu par le fluconazole à raison de 100 mg/jour et le traitement continu ou intermittent à raison de 200 mg/jour sont efficaces pour la prévention des récurrences de la candidose oropharyngée ou œsophagique chez les patients immunodéprimés et qu'ils sont bien tolérés. Le CHMP est d'accord pour séparer le traitement et la prophylaxie des récurrences de la candidose oropharyngée et pour présenter la posologie en conséquence.

L'infection candidosique des régions génitales chez l'homme et la femme est relativement fréquente et répond bien à une administration orale de fluconazole. Le fluconazole est approuvé pour le traitement de la candidose vulvovaginale aiguë ou récurrente chez les femmes et de la balanite candidosique chez les hommes. Le fluconazole est également utilisé comme traitement d'entretien (prophylaxie) pour la prévention de la récurrence de la candidose vaginale. Un traitement par une dose orale unique de fluconazole en cas de candidose vaginale et de balanite candidosique est une option de traitement depuis près de 30 ans. La preuve est fondée sur un programme d'essais cliniques comprenant trois études portant sur la candidose vulvovaginale et une étude portant sur la balanite candidosique. De plus, le profil pharmacocinétique du fluconazole permet son utilisation comme agent unique, du fait de sa demi-vie d'élimination prolongée d'environ 36 heures et de sa distribution dans les sécrétions et les tissus vaginaux, avec des concentrations supérieures à la concentration minimale inhibitrice pour *C. albicans* persistant pendant au moins 72 heures. Globalement, une dose unique de 150 mg de fluconazole constitue par conséquent un traitement sûr et efficace de la candidose vulvovaginale chez les femmes adultes ou de la balanite candidosique chez les hommes adultes. Le CHMP a conclu que le fluconazole, de par son activité contre les espèces *Candida* et ses propriétés pharmacocinétiques, offre une alternative sûre, efficace et pratique au traitement topique, sous une posologie à dose unique tant pour la vaginite candidosique que pour la balanite candidosique chez les adultes, ainsi que pour la prévention de la récurrence de la candidose vaginale. Le CHMP a convenu que les données présentées par le titulaire de l'AMM étaient satisfaisantes pour ces indications.

Les mycoses endémiques restent un problème majeur de santé publique dans plusieurs pays et elles sont de plus en plus fréquentes avec la propagation de l'infection par le VIH. La coccidioïdomycose est une maladie avec des manifestations protéiformes. Les incidences dans les régions endémiques de ces infections fongiques augmentent et la population des voyageurs se rendant dans les régions endémiques qui lui sont spécifiques aux États-Unis et en Amérique du Sud s'accroît. Le traitement par le fluconazole est efficace pour plusieurs mycoses profondes, ce que montrent les données d'essais cliniques et qui est recommandé par les lignes directrices cliniques. Le CHMP a conclu que le fluconazole, à des doses de 400 mg à 800 mg par jour, constitue un traitement primaire sûr et efficace de la coccidioïdomycose. Le CHMP a également convenu que le titulaire de l'AMM a fourni suffisamment de données relatives à l'efficacité et à la sécurité du fluconazole dans les infections fongiques invasives (cryptococcose, candidose invasive), par comparaison avec d'autres options thérapeutiques, et qu'il a démontré un rapport bénéfice/risque favorable. L'utilisation du fluconazole dans les indications mentionnées ci-dessus est également étayée par les lignes directrices de la Société

américaine des maladies infectieuses (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*). Pour les indications de paracoccidioïdomycose, histoplasmosse, sporotrichose lymphocutanée, dans lesquelles d'autres agents ont échoué ou n'ont pas été tolérés, le CHMP a jugé que les données présentées relatives à l'efficacité n'étaient pas adéquates. Ces indications ne sont donc plus mentionnées dans la rubrique 4.1 du RCP et une mise en garde a été ajoutée dans la rubrique correspondante.

Les dermatomycoses comprennent *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguinum* (onychomycose) et les infections dermiques à *Candida*. L'utilisation du fluconazole pour le traitement des infections fongiques cutanées a été examinée dans plusieurs études comparatives et non comparatives. Ces études ont démontré que le fluconazole par voie orale est un agent antimycosique efficace et bien toléré, contre *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* et l'onychomycose. Pour *Tinea unguinum* (onychomycose), il a été conclu que le fluconazole n'est indiqué que lorsque d'autres agents sont considérés comme non appropriés. Le CHMP est d'accord avec la formulation finale de l'indication.

La méningite cryptococcique est due au champignon *Cryptococcus neoformans*. Bien que *C. neoformans* infecte en général des personnes immunodéprimées, des patients sans problèmes apparents du système immunitaire développent également des cryptococcoses. Le fluconazole s'est avéré efficace *in vitro* et *in vivo* contre *Cryptococcus neoformans* et fournit aux cliniciens une option de traitement moins toxique que l'amphotéricine B. Il a été établi que le fluconazole est un traitement antifongique sûr et efficace chez les patients en bonne santé et immunodéprimés atteints de méningite cryptococcique et il existe des données cliniques qui étayent l'efficacité du traitement par le fluconazole chez les enfants et les adultes. Le CHMP a convenu que les données justificatives valaient uniquement pour l'indication de méningite cryptococcique, qui a été incluse dans le RCP, et non pas pour l'indication de cryptococcosse en général.

Le fluconazole s'est avéré sûr et efficace pour la candidose invasive. Le fluconazole et l'amphotéricine B ont été associés avec des taux similaires de réponse clinique et de survie dans le traitement de la candidémie; cependant, les événements indésirables liés aux médicaments étaient plus fréquents avec l'amphotéricine B. Le CHMP a conclu que le fluconazole est un médicament sûr et efficace pour la prophylaxie ou le traitement de la candidose invasive, par comparaison avec d'autres traitements. Cette indication ne mentionne plus d'autres formes individuelles d'infections candidosiques invasives.

Les infections invasives à *Candida* sont devenues des complications fréquentes et engageant le pronostic vital chez les patients atteints de leucémie, de cancer, de maladies hématologiques malignes et chez les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse. Les patients neutropéniques présentent un risque particulièrement élevé de candidémie. Des agents antifongiques sont utilisés dans de nombreux contextes de prophylaxie, mais seulement quelques études ont permis d'évaluer correctement leur efficacité. Les demandes initiales pour l'indication de prévention des infections fongiques comprenaient sept études cliniques comparatives, dans lesquelles 755 patients ont reçu du fluconazole par voie orale, 383 patients un placebo et 374 patients des agents oraux de comparaison. La majorité des patients ont commencé une prophylaxie antifongique avant une période de neutropénie induite par une chimiothérapie ou une radiothérapie pour une maladie maligne ou une greffe de moelle osseuse. Globalement, l'utilisation du fluconazole comme agent prophylactique pour prévenir la survenue d'infections fongiques chez des patients neutropéniques a été établie dans la demande initiale.

En outre, le fluconazole a été établi comme traitement standard pour la prévention de la survenue d'infections chez les patients neutropéniques. Récemment, l'IDSA a publié des lignes directrices actualisées (IDSA: *Pappas et al. 2009*) pour l'utilisation d'agents antifongiques, y compris pour l'indication de prévention, lorsque le fluconazole est recommandé pour la prévention. Le CHMP a accepté les données présentées et a convenu que le fluconazole est efficace pour la prophylaxie des infections candidosiques chez les patients présentant une neutropénie prolongée.

Usage pédiatrique

Une évaluation de données pédiatriques a été réalisée en 2005-2006, dans le cadre d'un projet de l'Union européenne de partage des tâches entre les États membres. Des données pharmacocinétiques ont été évaluées pour 113 patients pédiatriques inclus dans 5 études: 2 études à dose unique, 2 études à doses multiples et une étude menée chez des nouveau-nés prématurés. Des données complémentaires étaient disponibles, issues d'une étude d'utilisation compassionnelle (EU, 2006). Le texte proposé pour les propriétés pharmacocinétiques chez les enfants est la formulation qui a été acceptée pendant le projet de l'Union européenne de partage des tâches entre les États membres.

Le fluconazole est efficace comme traitement des infections fongiques chez les adultes sur l'ensemble de l'intervalle des doses recommandées dans les RCP nationaux (50 à 400 mg par jour). Dans la population pédiatrique, le fluconazole est utilisé pour le traitement des candidoses muqueuses (oropharyngées, œsophagiques), des candidoses systémiques et des infections cryptococciques, ainsi que pour la prévention des infections fongiques chez les enfants immunodéprimés à risque à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'une radiothérapie.

Candidoses muqueuses (oropharyngées et œsophagiques) chez les enfants

Une candidose buccale aiguë peut survenir chez les nouveau-nés dans une proportion allant jusqu'à 5 %. Le plus souvent, elle est associée à une insuffisance immunologique sévère due à un diabète sucré, une leucémie, un lymphome, une malignité, une neutropénie et une infection par le VIH, dans laquelle elle se présente comme un élément prédictif de l'évolution clinique vers le SIDA. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre, de corticostéroïdes, de médicaments cytotoxiques et de la radiothérapie sont également des facteurs de prédisposition. La candidose oropharyngée (COP) reste une des infections opportunistes les plus fréquentes chez les enfants infectés par le VIH pendant la période de thérapie antirétrovirale hautement active ou HAART (28 % des enfants), avec un taux d'incidence de 0,93 pour 100 enfant-années.

La candidose œsophagique est principalement associée à l'infection par le VIH ou à d'autres formes d'immunosuppression chez les enfants. L'incidence de la candidose œsophagique est d'environ 0,08 pour 100 enfant-années, après l'introduction de la HAART vers 2001. L'œsophagite à *Candida* s'observe encore chez les enfants qui ne répondent pas à la thérapie antirétrovirale. Les facteurs de risque pour la candidose œsophagique chez les enfants présentant une infection par le VIH comprennent un faible nombre de CD4 (<100 cellules/mm³), une charge virale élevée et une neutropénie (<500 cellules/mm³). Un traitement systémique est indispensable pour la candidose œsophagique et doit être instauré de façon empirique chez les enfants infectés par le VIH qui présentent une COP et des symptômes œsophagiques. Chez la majorité des patients, les symptômes doivent se résorber en quelques jours après le début d'un traitement efficace. Les solutions orales ou IV de fluconazole, administrées pendant 14 à 21 jours, sont hautement efficaces pour le traitement de l'œsophagite à *Candida*.

Le CHMP a convenu que les données disponibles sont suffisantes pour une utilisation sûre et efficace du fluconazole pour le traitement et la prévention de la candidose muqueuse (oropharyngée et œsophagique) chez les enfants.

Candidoses invasives chez les enfants

La candidose disséminée est peu fréquente chez les enfants infectés par le VIH, mais *Candida* peut se répandre à partir de l'œsophage, en particulier en cas de co-infection par le virus de l'herpès simplex (VHS) ou le cytomégalovirus (CMV). Dans jusque 12 % des cas, la candidémie survient chez les enfants infectés par le VIH, qui ont une sonde veineuse centrale à demeure, installée pour une longue

durée, afin d'assurer une alimentation totale par voie parentérale ou une administration intraveineuse d'antibiotiques. Le fluconazole a été utilisé pour traiter les infections candidosiques invasives chez les enfants. Le traitement de ces candidoses nécessite des doses de fluconazole plus élevées que celles utilisées pour la maladie mucocutanée. Une autre possibilité est un traitement initial par l'amphotéricine B, suivi avec prudence d'un traitement par le fluconazole. Ce dernier administré aux enfants à raison de 12 mg/kg/jour conduit à une exposition similaire à celle de la posologie standard de 400 mg par jour chez les adultes et des doses plus élevées ne sont pas recommandées chez les enfants. Le CHMP a estimé que le traitement de la candidose invasive chez les enfants est suffisamment démontré.

Infections cryptococciques chez les enfants

La cryptococcose est une infection opportuniste qui définit le SIDA. D'autres maladies qui représentent un risque croissant sont certains lymphomes (par exemple le lymphome de Hodgkin), la sarcoïdose et l'état des patients sous traitement de longue durée par des corticostéroïdes. Les infections cryptococciques surviennent avec une plus grande probabilité en association avec le VIH; elles sont cependant beaucoup moins fréquentes chez les enfants infectés par la VIH que chez les adultes. Le fluconazole est utilisé pour le traitement des patients pédiatriques présentant une cryptococcose. Comme pour l'indication chez les adultes, le CHMP a convenu qu'il y a suffisamment de preuves pour l'indication de traitement et de prévention des récurrences de la méningite cryptococcique chez les enfants.

Prophylaxie des infections candidosiques chez les enfants immunodéprimés

Des données étayant l'indication de prévention par le fluconazole de l'infection fongique chez les patients immunodéprimés, figurant dans le dossier d'enregistrement international pédiatrique (1993), sont issues de trois études menées chez des enfants; l'une des études avait pour objet la détermination de l'efficacité du fluconazole, comparée à celle d'un traitement par la nystatine seule, une autre portait sur la comparaison avec des polyènes oraux (nystatine ou amphotéricine B) et la troisième sur la comparaison avec le kétoconazole. Le fluconazole, administré à des doses de 1 mg/kg/jour et 3 mg/kg/jour, s'est avéré plus efficace que le médicament actif de comparaison pour la prévention des infections fongiques. La dose de fluconazole recommandée pour la prévention des infections fongiques chez les adultes est de 50 à 400 mg et l'utilisation de l'algorithme ci-dessus conduit à une recommandation de doses chez les enfants de 3 à 12 mg/kg. Le CHMP a accepté que le fluconazole soit indiqué dans la prophylaxie des infections candidosiques chez les enfants immunodéprimés.

Enfin et pour résumer, le CHMP a adopté les ensembles suivants des indications pour Diflucan et noms associés pour les gélules (50mg, 100mg, 150mg, 200mg), la solution pour perfusion (IV), le sirop, la poudre pour suspension orale.

Diflucan (fluconazole) est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

Diflucan est indiqué chez les adultes pour le traitement des affections suivantes:

- *Méningites cryptococciques (voir rubrique 4.4).*
- *Coccidioïdomycoses (voir rubrique 4.4).*
- *Candidoses invasives.*
- *Candidoses muqueuses, notamment oropharyngées et œsophagiques, candiduries et candidoses mucocutanées chroniques.*
- *Candidoses orales atrophiques chroniques (stomatites prothétiques), si l'hygiène dentaire ou le traitement topique sont insuffisants.*

- *Candidoses vaginales, aiguës ou récurrentes, lorsque le traitement local n'est pas approprié.*
- *Balanites candidosiques, lorsque le traitement local n'est pas approprié.*
- *Dermatomycoses, notamment Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor et les infections dermiques à Candida, lorsque le traitement systémique est indiqué.*
- *Tinea unguinum (onychomycoses), lorsque d'autres agents ne sont pas considérés comme appropriés.*

Diflucan est indiqué chez les adultes pour la prophylaxie des:

- *Récidives de la méningite cryptococcique chez les patients présentant un risque élevé de récurrence.*
- *Récidives de la candidose oropharyngée ou œsophagique chez les patients infectés par le VIH qui présentent un risque élevé d'avoir des rechutes.*
- *Pour réduire l'incidence des candidoses vaginales récurrentes (au moins 4 épisodes par an).*
- *Infections chez les patients présentant une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de maladies hématologiques malignes et recevant une chimiothérapie ou les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).*

Diflucan est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants en bas âge, les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans:

Diflucan est utilisé pour le traitement des candidoses muqueuses (oropharyngées, œsophagiques), des candidoses invasives, des méningites cryptococciques et pour la prophylaxie des infections candidosiques chez les patients immunodéprimés. Diflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences de la méningite cryptococcique chez les enfants présentant un risque élevé de récurrence (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant que les résultats des cultures et d'autres études de laboratoire soient connus; cependant, une fois que les résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des lignes directrices officielles relatives à l'utilisation appropriée des antifongiques.

Pour la présentation gélule unique de 150 mg

L'indication de candidose génitale et plus précisément de candidose vulvovaginale chez les femmes adultes et de balanite candidosique chez les hommes adultes a été autorisée dans certains EM pour la présentation gélule unique de 150 mg, en raison de la commodité du traitement par une seule dose. Le CHMP a convenu que les données présentées par le titulaire de l'AMM étaient satisfaisantes pour ces indications. Toutefois, le traitement de première intention de la candidose étant l'application topique, la présentation gélule unique de 150 mg est spécifiquement destinée aux indications ci-dessus de candidoses génitales chez les adultes, lorsque le traitement local n'est pas approprié.

Pour la présentation gélule unique de 150 mg, le RCP accepte la rubrique 4.1 du RCP formulée comme suit:

Diflucan (fluconazole) est indiqué dans les infections fongiques suivantes chez les adultes (voir rubrique 5.1):

- *Candidoses vaginales aiguës, lorsque le traitement local n'est pas approprié.*
- *Balanites candidosiques, lorsque le traitement local n'est pas approprié.*

Le traitement peut être instauré avant que les résultats des cultures et d'autres études de laboratoire soient connus; cependant, une fois que les résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des lignes directrices officielles relatives à l'utilisation appropriée des antifongiques.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Il y avait des différences entre les États membres dans la posologie pour les diverses infections, par exemple pour les infections candidosiques muqueuses individuelles. La même situation se présentait pour le traitement ou la prévention des infections cryptococciques, pour les candidoses invasives ou les candidoses vaginales. Il y avait également des différences dans la formulation de la recommandation relative au dosage chez les adolescents et les enfants concernant l'ensemble des indications.

Afin d'harmoniser la posologie, il a été demandé au titulaire de l'AMM d'inclure dans la rubrique «Posologie» un tableau indiquant les doses recommandées pour chaque indication et de faire une distinction entre traitement et prévention. Comme l'absorption orale est rapide et presque totale, les doses de fluconazole recommandées pour le traitement et/ou la prophylaxie des différentes indications sont les mêmes pour l'administration orale (gélules, suspension orale et sirop) et l'administration IV. Sur la base des données présentées, le CHMP a accepté les recommandations de posologie pour chaque indication.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du fluconazole chez les enfants a une relation bien comprise avec celui des adultes, quand le volume de distribution et la clairance sont pris en compte. Cela conduit à une posologie chez les enfants équivalente à celle établie pour les adultes. Des doses de 3 mg/kg chez les enfants se sont avérées efficaces contre les infections fongiques chez les enfants immunodéprimés et également pour le traitement des patients pédiatriques présentant des infections fongiques graves, comme la méningite cryptococcique.

Le CHMP a noté que la posologie chez les adolescents a été omise; aucun des RCP nationaux ne décrit la posologie pour ce groupe d'âge. Suite aux questions soulevées par le CHMP, le titulaire de l'AMM a fourni une posologie pour ce groupe d'âge particulier, sur la base de la «Ligne directrice relative au rôle des propriétés pharmacocinétiques dans le développement d'un médicament pour la population pédiatrique, 2006.»

Par ailleurs, le CHMP estime que la sécurité et l'efficacité pour l'indication de candidose génitale n'a pas été établie dans la population pédiatrique, car toutes les données disponibles chez les enfants et adolescents sont issues d'études portant sur d'autres indications et non sur la candidose génitale. Cependant, dans de très rares cas, le traitement chez les adolescents est impératif (c'est-à-dire qu'aucune autre option (en particulier un traitement local) n'est appropriée) et ces cas ne doivent pas être totalement exclus du traitement. Ainsi, la formulation finale dans la rubrique 4.2 du RCP en ce qui concerne cette indication reflète la discussion du CHMP dans toutes les formulations, y compris la présentation gélule unique de 150 mg.

Dans le texte final approuvé pour la rubrique 4.2 du RCP, les doses dans la population pédiatrique ont été réparties en groupes d'âge, à savoir nourrissons, enfants en bas âge et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans), adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et nouveau-nés à terme (âgés de 0 à 27 jours).

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il existe des différences entre tous les États membres concernant les paragraphes individuels de cette rubrique.

En général, le profil de sécurité de base, datant du 2 avril 2009, a été pris en compte.

Une mise en garde pour *Tinea capitis* et le fait que le médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ont été ajoutés.

Concernant la cryptococcose, la preuve de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose affectant d'autres sites (par exemple la cryptococcose pulmonaire et cutanée) est limitée.

Dans le cas des mycoses profondes endémiques, la preuve de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques, comme la *paracoccidioïdomycose*, la *sporotrichose lymphocutanée* et l'*histoplasmose*, était limitée et ces formes ne sont plus mentionnées dans la rubrique 4.1 des informations sur le produit. Une mise en garde a donc été ajoutée dans cette rubrique.

Pour les patients insuffisants rénaux, une mise en garde a été ajoutée, avec un renvoi à la rubrique 4.2 Posologie, pour cette population de patients.

La mise en garde concernant l'effet sur le système cardiovasculaire et l'association avec le prolongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme a été renforcée. La co-administration d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et qui sont métabolisés via le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée. En outre, l'halofantrine s'est avérée prolonger l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine n'est par conséquent pas recommandée. De plus amples informations ont été ajoutées dans la rubrique 4.5 du RCP.

Une mise en garde relative aux réactions d'hypersensibilité a été ajoutée, comme pour les autres azoles.

Le fluconazole étant un puissant inhibiteur du CYP2C9, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et également un inhibiteur du CYP2C19, les patients traités recevant simultanément des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite, métabolisés via les cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés.

Toutes les modifications ci-dessus ont été acceptées par le CHMP et s'appliquent à l'ensemble des formulations.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique. L'inclusion de substances pour lesquelles une intervention du CYP 3A4 et des effets négatifs additifs sur la prolongation de l'intervalle QT sont connus (comme l'halofantrine, le midazolam et le triazolam) est justifiée.

L'inclusion de la formulation pour l'interaction de l'itraconazole (un autre triazole) dans les informations sur le produit du saquinavir a été modifiée, en tenant compte des récentes modifications de l'étiquetage pour le saquinavir (contre-indication pour une administration concomitante avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QTc). L'utilisation concomitante de fluconazole et de saquinavir a été contre-indiquée en conséquence, avec un renvoi à la rubrique 4.3 des informations sur le produit. Toutes les modifications ci-dessus ont été acceptées par le CHMP et appliquées à l'ensemble des formulations.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique, applicable à toutes les formulations de Diflucan. Le profil de sécurité de base a été pris en considération lors de l'harmonisation, entre les RCP nationaux de Diflucan, des réactions indésirables énumérées. Le texte général relatif à la classification des fréquences et la réaction indésirable indiquée par l'expérience post-commercialisation ont été clarifiés et la fréquence de plusieurs événements a été révisée. La méthode et l'approche statistiques, ainsi que les données fournies, ont été examinées et le CHMP a considéré que la fréquence estimée est appropriée.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Cette rubrique a été partiellement restructurée conformément aux lignes directrices. Des intitulés de sous-paragraphes, tels que Mode d'action, Relations entre les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, Mécanisme(s) de résistance et Points critiques (selon le test de sensibilité EUCAST (*European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing*)) ont été mis en œuvre.

Autres rubriques du RCP

Il a été demandé au titulaire de l'AMM d'évaluer toutes les autres rubriques des RCP approuvés au niveau national et de suggérer des modifications appropriées dans le texte en cas de divergences. De plus, des erreurs typographiques mineures ont été corrigées. Toutes ces modifications ont été acceptées par le CHMP.

Notice

Suite à toutes les modifications apportées au RCP, plusieurs points correspondants ont été changés également dans la notice. Après l'application des corrections, il a été procédé à un test de lisibilité, qui a été soumis et évalué au cours de la procédure de saisine. La formulation finale de la notice a été adoptée par le CHMP.

MODULE 3 – QUALITÉ

Le titulaire de l'AMM a soumis une proposition d'harmonisation du Module qualité. Des informations relatives au développement, à la fabrication et au contrôle des gélules, de la poudre pour suspension orale, du sirop et de la solution pour perfusion ont été présentées d'une manière satisfaisante. Les résultats des tests effectués indiquent une cohérence et une uniformité satisfaisantes des caractéristiques de qualité importantes, qui permettent à leur tour de conclure que les produits devraient présenter des performances satisfaisantes et uniformes en clinique.

Sur la base de l'examen des données, le CHMP a adopté un Module 3 harmonisé.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

En conclusion, se fondant sur l'évaluation de la proposition et des réponses du titulaire de l'AMM et suite aux discussions qu'il a menées, le CHMP a adopté des ensembles de documents harmonisés d'informations sur le produit pour les différentes présentations de Diflucan et noms associés, en tenant compte des formes pharmaceutiques. En particulier, les indications et les recommandations de posologie qui y sont associées ont été harmonisées. Un Module 3 harmonisé a également été adopté. Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Diflucan et noms associés est favorable et que les documents harmonisés d'informations sur le produit peuvent être approuvés.

Considérant que

- L'objet de la présente saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Diflucan et noms associés (voir Annexe I).