

ANEXA II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului,
etichetării și prospectului prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Fluconazolul este o substanță din clasa chimică a derivaților triazolici. Fluconazolul inhibă în mod specific sinteza ergosterolului în celulele fungice și enzimele mediate de citocromul P-450 al celulelor micotice. Fluconazolul prezintă activitate antifungică împotriva majorității speciilor de *Candida* clinic comune. Fluconazolul prezintă, de asemenea, activitate *in vitro* împotriva speciilor de *Cryptococcus*. Fluconazolul, un azol de generația a treia, se caracterizează printr-o biodisponibilitate orală ridicată, distribuție largă în fluidele și țesuturile biologice, clearance renal predictibil și administrare o dată pe zi. Caracteristica de solubilitate permite administrarea orală, precum și cea intravenoasă. Întrucât proprietățile farmacocinetice ale fluconazolului administrat oral și intravenos sunt similare și fluconazolul are o bună biodisponibilitate, rezultatele obținute cu dozarea orală sunt, de asemenea, aplicabile formulei intravenoase.

Fluconazolul este disponibil pentru administrare orală sub formă de capsule de 50 mg, 100 mg, 150 mg și 200 mg, sub formă de sirop de 5 mg/ml și sub formă de pulbere pentru suspensie orală prin reconstituire cu apă de 50 mg sau 200 mg/5 ml. Întrucât tratamentul candidozei genitale necesită o doză unică de 150 mg de fluconazol, în unele state membre (SM) este disponibilă o formă de prezentare convenabilă care conține o singură capsulă de 150 mg de fluconazol doar pentru indicația de candidoză genitală, mai precis pentru tratamentul candidozei vaginale acute și al balanitei candidozice.

Fluconazolul este, de asemenea, disponibil pentru administrare intravenoasă (i.v.) în formula de soluție salină de 2 mg/ml.

În plus, fluconazolul era disponibil și pentru utilizare topică sub formă de gel de 0,5%. Această formulă era aprobată doar în Italia și era indicată pentru tratamentul dermatomicozelor cauzate de dermatofite, levuri și mucegaiuri. În momentul evaluării procedurii, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a retras în mod voluntar produsul sub formă de gel de pe piața europeană. Astfel, rezultatul acestei proceduri de sesizare nu cuprinde nicio evaluare a produsului sub formă de gel.

Diflucan a fost înscris pe lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. Ca urmare a deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produselor menționate mai sus (și denumirile asociate), Comisia Europeană a notificat CHMP/Secretariatul EMA cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru soluționarea divergențelor dintre RCP-urile autorizate la nivel național și pentru armonizarea, astfel, a RCP-urilor divergente de pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

50 mg, 100 mg, 150 mg și 200 mg capsule, 5 mg/ml sirop, 50 mg/5 ml sau 200 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală, 2 mg/ml soluție perfuzabilă.

CHMP a evaluat informațiile despre produs ale medicamentului ținând cont de informațiile naționale actuale și de cunoștințele științifice existente și a discutat indicațiile pentru fiecare afecțiune medicală în parte. A fost, de asemenea, discutată și justificată utilizarea profilactică a Diflucan, separată de indicațiile de tratament. Au fost clarificate și indicațiile pediatrice.

În toate studiile privind candidoza mucoaselor, fluconazolul a fost eficace și echivalent sau superior agenților standard atât la adulți, cât și la copiii și adolescenți. De asemenea, a fost, în general, bine tolerat și nu s-au produs modificări ale semnificației clinice la doze de până la 400 mg/zi inclusiv. Rezultatele justifică utilizarea fluconazolului ca tratament adecvat pentru candidoza mucoaselor, inclusiv candidoza orofaringiană, candidoza esofagiană, candiduria și candidoza mucocutanată cronică. CHMP a fost de acord că fluconazolul trebuie să fie indicat pentru tratamentul candidozei atrofice orale cronice (stomatită asociată protezelor dentare) dacă igiena dentară sau tratamentul topic este insuficient.

A fost investigată indicația de prevenire a recidivelor la pacienții imunocompromiși (HIV și cancer). Au fost utilizate mai multe regimuri de dozare, de 100 mg/zi, 200 mg/zi și 200 mg de trei ori pe săptămână. În toate studiile, fluconazolul a fost la fel de eficace sau mai eficace decât placebo în prevenirea recidivelor clinice. La pacienții cu cancer, a fost superior față de placebo în prevenirea recidivelor micologice. CHMP a concluzionat că terapia continuă cu fluconazol la o doză de 100 mg/zi și terapia continuă sau intermitentă la o doză de 200 mg/zi sunt eficace în prevenirea recidivelor candidozei orofaringiene sau esofagiene la pacienții imunocompromiși și sunt bine tolerate. CHMP este de acord cu separarea tratamentului de profilaxia recidivelor în cazul candidozei orofaringiene și cu prezentarea dozelor în mod corespunzător.

Infecția candidozică a zonelor genitale la bărbați și femei este relativ frecventă și răspunde bine la administrarea orală de fluconazol. Fluconazolul este aprobat pentru tratamentul candidozei vulvovaginale acute sau recurente la femei și al balanitei candidozice la bărbați. Fluconazolul este, de asemenea, utilizat ca terapie de întreținere (profilaxie) pentru prevenirea recurenței candidozei vaginale. Terapia orală în doză unică cu fluconazol în candidoza vaginală și balanita candidozică reprezintă o opțiune de tratament de aproximativ 30 de ani. Dovezile se bazează pe un program de studii clinice care cuprinde trei studii privind candidoza vulvovaginală și unul privind balanita candidozică. În plus, profilul farmacocinetic al fluconazolului permite utilizarea acestuia ca agent unic datorită timpului său prelungit de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 36 de ore și distribuției acestuia în țesuturile și secrețiile vaginale, concentrații mai mari decât concentrația inhibitoare minimă pentru *C. albicans* persistând timp de cel puțin 72 de ore. Prin urmare, în general, o doză unică de 150 mg de fluconazol asigură un tratament sigur și eficace al candidozei vulvovaginale la femeile adulte sau al balanitei candidozice la bărbații adulți. CHMP a concluzionat că fluconazolul, cu activitatea sa împotriva speciilor de *Candida* și farmacocinetica sa, oferă o alternativă sigură, eficace și practică la terapia topică într-un regim terapeutic cu doză unică atât pentru vaginita candidozică și balanita candidozică la adulți, cât și pentru prevenirea recurenței candidozei vaginale. CHMP a acceptat că datele prezentate de DAPP sunt satisfăcătoare pentru aceste indicații.

Micozele endemice rămân o problemă majoră de sănătate publică în mai multe țări și devin din ce în ce mai frecvente odată cu răspândirea infecției HIV. Coccidioidomicoza este o boală cu manifestare proteană. Incidențele în zonele endemice ale acestor infecții fungice sunt în creștere, iar populația care călătorește spre regiunile sale endemice specifice din Statele Unite și America de Sud este tot mai mare. Terapia cu fluconazol este eficace pentru mai multe micoze profunde, fapt confirmat de datele din studii clinice și recomandat de ghidurile clinice. CHMP a concluzionat că fluconazolul, la doze zilnice de 400 mg până la 800 mg, este un tratament primar sigur și eficace pentru coccidioidomicoză. De asemenea, CHMP a fost de acord că DAPP a prezentat suficiente date referitoare la eficacitatea și siguranța fluconazolului în infecțiile fungice invazive (criptococoza, candidoză invazivă) în comparație cu alte opțiuni terapeutice și a demonstrat un raport risc/beneficiu favorabil. Utilizarea fluconazolului pentru indicațiile de mai sus este, de asemenea, confirmată de ghidurile Societății americane pentru boli infecțioase (IDSA). Pentru indicațiile de paracoccidioidomicoză, histoplasmoză, sporotricoză limfocutanată, în care alți agenți nu au fost eficace sau nu sunt tolerați, CHMP a considerat că datele prezentate cu privire la eficacitate nu sunt suficiente. Așadar, aceste indicații nu mai sunt menționate la secțiunea 4.1 din RCP și a fost adăugată o atenționare la secțiunea corespunzătoare.

Dermatomicozele cuprind Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicoză) și infecții cutanate cu *Candida*. Utilizarea fluconazolului pentru tratamentul infecțiilor fungice ale pielii a fost examinată în mai multe studii comparative și necomparative. Aceste studii au demonstrat că fluconazolul administrat pe cale orală este un agent antimicotic eficace și bine tolerat împotriva Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea versicolor și onicomicozei. Pentru Tinea unguium (onicomicoză) s-a stabilit că fluconazolul este indicat doar când alți agenți nu sunt considerați indicați. CHMP este de acord cu formularea finală a indicației.

Meningita criptococică este cauzată de ciuperca *Cryptococcus neoformans*. Deși *C. neoformans* infectează, de obicei, persoanele imunocompromise, și pacienții fără probleme evidente ale sistemului imunitar dezvoltă criptococoză. Fluconazolul a demonstrat eficacitate *in vitro* și *in vivo* împotriva *Cryptococcus neoformans*, oferind clinicienilor o opțiune de tratament mai puțin toxică decât amfotericina B. S-a stabilit că fluconazolul reprezintă o terapie antifungică sigură și eficace la pacienții sănătoși și imunocompromiși cu meningită criptococică și există date clinice care justifică utilizarea fluconazolului ca tratament la copii și adulți. CHMP a acceptat faptul că datele justificative se refereau doar la indicația de meningită criptococică care a fost introdusă în RCP și nu la indicația generală de criptococoză.

Fluconazolul s-a dovedit a fi sigur și eficace în candidoza invazivă. Fluconazolul și amfotericina B au fost asociate cu rate de răspuns clinic și supraviețuire similare în tratamentul candidemiei; cu toate acestea, reacțiile adverse asociate medicamentului au fost mai frecvente la amfotericina B. CHMP a concluzionat că fluconazolul este un produs medicamentos sigur și eficace în profilaxia sau tratamentul candidozei invazive în comparație cu alte terapii. Această indicație nu mai face trimitere la formele individuale ale infecțiilor candidozice invazive.

Infecțiile invazive cu *Candida* au devenit complicații frecvente și potențial letale la pacienții cu leucemie, cancer, neoplazii hematologice și la pacienții cu transplant de măduvă osoasă. Pacienții neutropenici îndeosebi au un risc foarte mare de candidemie. Agenții antifungici sunt utilizați în numeroase contexte profilactice, dar numai câteva studii au evaluat în mod adecvat eficacitatea acestora. Cererile inițiale privind indicația de prevenire a infecțiilor fungice au cuprins șapte studii clinice comparative, în care 755 de pacienți au primit fluconazol oral, 383 de pacienți placebo și 374 de pacienți agenți comparativi orali. Cei mai mulți pacienți au început profilaxia antifungică înainte de a trece printr-o perioadă de neutropenie indusă prin chimio- sau radioterapie pentru boală malignă sau transplant de măduvă osoasă. În general, utilizarea fluconazolului ca agent profilactic în prevenirea infecțiilor fungice acute la pacienții neutropenici a fost stabilită în cadrul cererii inițiale.

Mai mult, fluconazolul a fost stabilit ca tratament standard pentru prevenirea infecțiilor acute la pacienții neutropenici. Recent, Societatea americană pentru boli infecțioase (IDSA: *Pappas et al 2009*) a publicat un ghid actualizat de utilizare a agenților antifungici, incluzând indicația de prevenire în situațiile în care fluconazolul este recomandat în scop profilactic. CHMP a fost de acord cu datele prezentate și a acceptat faptul că fluconazolul este eficace pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienți cu neutropenie prelungită.

Utilizare la copii și adolescenți

Un proiect de cooperare UE – Evaluarea datelor pediatrie s-a derulat în anii 2005-2006. Au fost evaluate date farmacocinetice pentru 113 pacienți pediatrici din 5 studii: 2 studii cu doză unică, 2 studii cu doze multiple și un studiu pe nou-născuți prematuri. Au fost disponibile date suplimentare dintr-un studiu privind utilizarea compasională (*UE, 2006*). Textul propus pentru farmacocinetică la copii este formularea acceptată în cadrul proiectului de cooperare UE.

Fluconazolul este eficace ca tratament împotriva infecțiilor fungice la adulți în întregul interval de doză recomandat în RCP-urile naționale (50-400 mg zilnic). La copii și adolescenți, fluconazolul se

utilizează pentru tratamentul candidozei mucoaselor (orofaringiene, esofagiene), candidozei sistemice și infecțiilor criptococice și pentru prevenirea infecției fungice la copiii imunocompromiși în situație de risc în urma chimioterapiei citotoxice sau radioterapiei.

Candidoza mucoaselor (orofaringiană și esofagiană) la copii

Candidoza orală acută poate apărea la până la 5% din nou-născuți. Cel mai adesea este asociată cu insuficiență imunologică severă datorată diabetului zaharat, leucemiei, limfomului, neoplaziei, neutropeniei și infecției HIV, unde se prezintă ca predictor al progresiei clinice spre SIDA. Utilizarea de antibiotice cu spectru larg, corticosteroizii, medicamentele citotoxice și radioterapia sunt, de asemenea, factori predispozanți. Candidoza orofaringiană (COF) continuă să fie una dintre cele mai frecvente infecții oportuniste la copiii infectați cu HIV în epoca terapiei antiretrovirale foarte active (HAART) (28% din copii), cu o rată a incidenței de 0,93 la 100 de copii-an.

Candidoza esofagiană este asociată în primul rând cu infecția HIV sau alte forme de imunosupresie la copii. Incidența candidozei esofagiene este de aproximativ 0,08 la 100 de copii-an după introducerea terapiei HAART în jurul anului 2001. Esofagita cu *Candida* continuă să fie observată la copiii care nu răspund la terapia antiretrovirală. Factorii de risc pentru candidoza esofagiană la copiii cu infecție HIV sunt numărul scăzut de celule CD4 (< 100 celule/mm³), încărcătură virală ridicată și neutropenie (< 500 celule/mm³). Terapia sistemică este esențială pentru boala esofagiană și trebuie inițiată empiric în rândul copiilor infectați cu HIV care prezintă COF și simptome esofagiene. La majoritatea pacienților, simptomele ar trebui să dispară în câteva zile de la inițierea unei terapii eficiente. Soluțiile de fluconazol orale sau intravenoase, administrate timp de 14–21 de zile, sunt extrem de eficiente pentru tratamentul esofagitei cu *Candida*.

CHMP a fost de acord că datele disponibile sunt suficiente pentru utilizarea sigură și eficace a fluconazolului în tratamentul și prevenirea candidozei mucoaselor (orofaringiene și esofagiene) la copii.

Candidoza invazivă la copii

Candidoza diseminată este rară în rândul copiilor infectați cu HIV, dar *Candida* se poate disemina din esofag, în special atunci când este prezentă co-infecția cu virusul herpes simplex (HSV) sau citomegalovirus (CMV). Candidemia se produce la până la 12% din copiii infectați cu HIV cu catetere venoase centrale à demeure pe termen lung pentru nutriție parenterală totală sau administrarea de antibiotice intravenoase. Fluconazolul a fost utilizat pentru tratamentul infecțiilor invazive cu candida la copii. Tratamentul candidozei invazive necesită doze mai mari de fluconazol decât cele utilizate pentru boala mucocutanată. Alternativ, un ciclu inițial de terapie cu amfotericină B poate fi administrat și apoi urmat cu atenție de un ciclu de terapie cu fluconazol de completare. Fluconazolul administrat la copii în doze de 12 mg/kg/zi asigură o expunere similară cu dozajul zilnic standard de 400 mg la adulți și nu se recomandă doze mai mari la copii. CHMP a considerat că tratamentul candidozei invazive la copii este suficient demonstrat.

Infecții criptococice la copii

Criptococoza este o infecție oportunistă definitorie pentru SIDA. Alte afecțiuni care prezintă un risc crescut sunt anumite limfoame (de exemplu, limfomul Hodgkin), sarcoidoza și pacienții aflați în terapie pe termen lung cu corticosteroizi. Există o probabilitate crescută ca infecțiile criptococice să se producă în asociere cu boala HIV însă infecțiile criptococice apar mult mai rar la copii infectați cu HIV decât la adulți. Fluconazolul se utilizează în tratamentul pacienților pediatriei cu boală criptococică. Conform indicației la adulți, CHMP a fost de acord cu faptul că există suficiente dovezi pentru indicația de tratament, precum și de prevenire a recidivei meningitei criptococice la copii.

Profilaxia infecțiilor candidozice la copiii imunocompromiși

Datele care justifică indicația fluconazolului de prevenire a infecției fungice la pacienții imunocompromiși din Dosarul internațional de înregistrare pediatrică (1993) au fost obținute din trei studii efectuate pe copii: un studiu a determinat eficacitatea fluconazolului față de nistatină în monoterapie, un studiu l-a comparat cu polienele orale (nistatină sau amfotericină B), iar al treilea studiu l-a comparat cu ketoconazolul. Fluconazolul administrat în doze de 1 mg/kg/zi și de 3 mg/kg/zi a fost mai eficace decât comparatorul activ în prevenirea infecțiilor fungice. Doza de fluconazol recomandată pentru prevenirea infecțiilor fungice la adulți este de 50-400 mg și, prin utilizarea algoritmului de mai sus, rezultă o recomandare de dozare la copii de 3-12 mg/kg. CHMP a fost de acord cu faptul că fluconazolul este indicat în profilaxia infecțiilor candidozice la copiii imunocompromiși.

La final, CHMP a adoptat următoarele seturi de indicații pentru Diflucan și denumirile asociate pentru capsule (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), soluție perfuzabilă (i.v.), sirop, pulbere pentru suspensie orală, prezentate pe scurt în continuare.

Diflucan (fluconazol) este indicat în următoarele infecții fungice (vezi pct. 5.1).

Diflucan este indicat la adulți pentru tratamentul următoarelor afecțiuni:

- *Meningită criptococică (vezi pct. 4.4).*
- *Coccidioïdomicoză (vezi pct. 4.4).*
- *Candidoză invazivă.*
- *Candidoză a mucoaselor și anume candidoză orofaringiană, esofagiană, candidurie și candidoză mucocutanată cronică.*
- *Candidoză atrofică orală cronică (stomatită asociată protezelor dentare) dacă igiena dentară sau tratamentul topic este insuficient.*
- *Candidoză vaginală, acută sau recurentă, în situațiile în care nu este indicată terapia locală.*
- *Balanită candidozică, în situațiile în care nu este indicată terapia locală.*
- *Dermatomicoză și anume tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor și infecții cutanate cu candida, în situațiile în care este indicată terapia sistemică.*
- *Tinea unguinum (onicomicoză), în situațiile în care alți agenți sunt considerați inadecvați.*

Diflucan este indicat la adulți pentru profilaxia următoarelor afecțiuni:

- *Recidiva meningitei criptococice la pacienți cu risc mare de recurență.*
- *Recidiva candidozei orofaringiene sau esofagiene la pacienți infectați cu HIV care prezintă un risc mare de recidivă.*
- *Pentru a reduce incidența candidozei vaginale recurente (4 sau mai multe episoade pe an).*
- *Profilaxia infecțiilor candidozice la pacienți cu neutropenie prelungită (cum ar fi pacienți cu neoplazii hematologice care urmează chimioterapie sau pacienți care suferă un transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1)).*

Diflucan este indicat la nou-născuții la termen, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 0 și 17 ani:

Diflucan se utilizează pentru tratamentul candidozei mucoaselor (orofaringiene, esofagiene), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienți imunocompromiși. Diflucan poate fi utilizat ca terapie de întreținere pentru prevenirea recidivelor de meningită criptococică la copii cu risc mare de recurență (vezi pct. 4.4).

Terapia poate fi instituită înainte de a se cunoaște rezultatele culturilor și altor studii de laborator, dar după ce apar rezultatele, terapia antiinfecțioasă trebuie ajustată corespunzător.

O atenție deosebită trebuie acordată ghidurilor oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antifungici.

Pentru forma de prezentare de 150 mg, o singură capsulă

Indicația de candidoză genitală și, mai ales, de candidoză vulvovaginală la femeile adulte și balanită candidozică la bărbații adulți a fost autorizată în unele state membre pentru forma de prezentare de 150 mg, o singură capsulă, datorită caracterului practic al tratamentului cu doză unică. CHMP a acceptat că datele prezentate de DAPP sunt satisfăcătoare pentru aceste indicații. , Având însă în vedere că tratamentul de primă linie al acestei forme de candidoză este aplicarea topică, forma de prezentare de o singură capsulă a 150 mg este indicată în mod expres pentru indicațiile de candidoză genitală menționate mai sus la adulți, în situațiile în care terapia locală nu este indicată.

Pentru forma de prezentare de 150 mg, o singură capsulă, secțiunea 4.1 din RCP este acceptată de CHMP în următoarea formulare:

Diffucan (fluconazol) este indicat în următoarele infecții fungice la adulți (vezi pct. 5.1):

- *Candidoză vaginală acută, în situațiile în care nu este indicată terapia locală.*
- *Balanită candidozică, în situațiile în care nu este indicată terapia locală.*

Terapia poate fi instituită înainte de a se cunoaște rezultatele culturilor și altor studii de laborator; dar, după ce apar rezultatele, terapia antiinfecțioasă trebuie ajustată corespunzător.

O atenție deosebită trebuie acordată ghidurilor oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antifungici.

Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare

În statele membre, s-au înregistrat diferențe în ceea ce privește dozele pentru diverse infecții, de exemplu, pentru infecții individuale cu candida ale mucoaselor. Aceeași situație s-a produs în cazul criptococozei/prevenirii infecțiilor criptococice, al candidozei invazive sau al candidozei vaginale. De asemenea, existau diferențe în formularea recomandării de dozare pentru copii și adolescenți cu privire la toate indicațiile.

Pentru armonizarea posologiei, DAPP a fost invitat să introducă în secțiunea privind dozele un tabel cu dozele recomandate pentru fiecare indicație și să facă diferența între tratament și profilaxie. Întrucât absorbția orală este rapidă și aproape completă, dozele de fluconazol recomandate pentru tratamentul și/sau profilaxia diferitelor indicații sunt identice pentru administrarea orală (capsule, suspensie orală și sirop) și intravenoasă. Pe baza datelor prezentate, CHMP a fost de acord cu recomandările de dozare pentru fiecare indicație.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al fluconazolului la copii are o legătură clar înțeleasă cu cel de la adulți dacă se iau în considerare volumul de distribuție și clearance-ul. Rezultatul este un regim de dozare la copii echivalent cu cel la adulți. Doze de 3 mg/kg la copii s-au dovedit eficiente împotriva infecțiilor fungice la copiii imunocompromiși și, de asemenea, pentru tratamentul pacienților pediatrici cu infecții fungice grave, precum meningita criptococică.

CHMP a observat că a fost omisă posologia pentru adolescenți; niciunul din RCP-urile naționale nu descria dozele pentru această grupă de vârstă. În urma întrebărilor ridicate de CHMP, DAPP a prezentat dozele pentru această grupă de vârstă specifică pe baza „Ghidului privind rolul farmacocineticii în dezvoltarea produsului medicamentos la copii și adolescenți, 2006.”

De asemenea, CHMP este de părere că siguranța și eficacitatea în indicația de candidoză genitală nu au fost stabilite la copii și adolescenți, având în vedere că toate datele disponibile de la copii și adolescenți provin din studii referitoare la alte indicații decât candidoza genitală. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, tratamentul la adolescenți este imperativ [respectiv, nu este indicată nicio altă opțiune de tratament (în special local)] și aceste cazuri nu trebuie excluse cu desăvârșire din abordarea terapeutică. Așadar, formularea finală de la secțiunea 4.2 din RCP cu privire la această indicație reflectă discuția CHMP pentru toate formulele, inclusiv forma de prezentare de 150 mg, o singură capsulă.

În textul final aprobat al secțiunii 4.2 din RCP, dozele pentru copii și adolescenți au fost împărțite pe grupe de vârstă, astfel: sugari, copii mici și copii (între 28 de zile și 11 ani), adolescenți (între 12 ani și 17 ani) și nou-născuți la termen (între 0 și 27 de zile).

Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Există diferențe între toate statele membre în ceea ce privește alineatele individuale din această secțiune.

În general, s-a avut în vedere profilul de siguranță de bază din data de 2 aprilie 2009.

A fost adăugată o atenționare cu privire la tinea capitis și la faptul că medicamentul nu trebuie utilizat la copii.

În ceea ce privește criptococoză, dovezile eficacității fluconazolului în tratamentul criptococozei cu alte localizări (de exemplu, criptococoză pulmonară și cutanată) sunt limitate.

În cazul micozelor endemice profunde, dovezile eficacității fluconazolului în tratamentul altor forme de micoze endemice, precum *paracoccidioidomicoză*, *sporotricoză limfocutanată* și *histoplasmoză*, erau limitate și nu mai sunt menționate la secțiunea 4.1 din IP. Așadar, a fost adăugată o atenționare la această secțiune.

Pentru pacienții cu insuficiență renală a fost adăugată o atenționare cu o trimitere la secțiunea 4.2 privind dozele la această populație de pacienți.

Atenționarea privind efectul asupra sistemului cardiovascular și asocierea cu prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă a fost înăspriată. Administrarea concomitentă de alte produse medicamentoase despre care se știe că prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate prin citocromul P450 (CYP) 3A4 este contraindicată. De asemenea, s-a demonstrat că halofantrina prelungeste intervalul QTc în doza terapeutică recomandată și este un substrat al CYP3A4. Prin urmare, utilizarea concomitentă a fluconazolului și halofantrinei nu este recomandată. Au fost adăugate informații mai ample la secțiunea 4.5 din RCP.

Ca și la alți azoli, a fost adăugată o atenționare privind reacțiile de hipersensibilitate.

Întrucât fluconazolul este un inhibitor puternic al CYP2C9 și un inhibitor moderat al CYP3A4 și fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19, pacienții tratați care urmează în paralel un tratament cu produse medicamentoase cu indice terapeutic îngust metabolizate prin CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 trebuie monitorizați.

Toate modificările de mai sus au fost acceptate de CHMP și se aplică tuturor formulelor.

Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

CHMP a reținut propunerea DAPP și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune. Includerea substanțelor pentru care se cunosc implicarea CYP 3A4 și efectele negative cumulative asupra prelungirii intervalului QT (precum halofantrină, midazolam și triazolam) este justificată.

Includerea formulării privind interacțiunea itraconazolului (un alt triazol) în IP pentru saquinavir, ținând cont de recente modificări ale etichetării pentru saquinavir (contraindicație la administrarea concomitentă cu alte medicamente care prelungesc intervalul QTc), a fost modificată. Utilizarea concomitentă a fluconazolului cu saquinavir a fost contraindicată în mod corespunzător cu o trimitere la secțiunea 4.3 din IP. Toate modificările de mai sus au fost acceptate de CHMP și se aplică tuturor formulelor.

Secțiunea 4.8 - Reacții adverse

CHMP a reținut propunerea DAPP și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune, aplicabil tuturor formulelor de Diflucan. S-a avut în vedere profilul de siguranță de bază la armonizarea reacțiilor adverse enumerate între RCP-urile naționale pentru Diflucan. A fost clarificat textul general al clasificării frecvențelor și al reacțiilor adverse obținute din experiența post-punere pe piață, iar frecvența unui număr de evenimente a fost revizuită. Metoda și abordarea statistică, împreună cu datele prezentate, au fost analizate, iar CHMP a considerat că frecvența estimată este adecvată.

Secțiunea 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Această secțiune a fost parțial restructurată în conformitate cu ghidurile. Au fost introduse subtitluri precum „Mod de acțiune”, „Relația PK/PD”, „Mecanism(e) de rezistență” și „Praguri de absorbție” (în conformitate cu Comitetul European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene - EUCAST).

Alte secțiuni ale RCP-ului

DAPP a fost invitat să evalueze toate celelalte secțiuni ale RCP-urilor aprobate la nivel național și să sugereze modificări adecvate în text în cazul în care există divergențe. În plus, au fost corectat erori tipografice minore. Toate aceste modificări au fost acceptate de CHMP.

Prospectul

În urma tuturor modificărilor din RCP, există mai multe modificări corespunzătoare ale prospectului. După introducerea corecturilor, s-a efectuat o testare a inteligibilității, care a fost prezentată și evaluată în cadrul procedurii de sesizare. Formularea finală a prospectului a fost adoptată de CHMP.

CALITATEA – MODULUL 3

DAPP a înaintat o propunere de armonizare a modulului referitor la calitate. Informații privind dezvoltarea, fabricarea și controlul capsulelor, pulberii pentru soluție orală, siropului și soluției perfuzabile au fost prezentate în mod satisfăcător. Rezultatele testelor efectuate indică o consecvență și uniformitate satisfăcătoare a caracteristicilor importante de calitate ale produsului, iar acestea, la rândul lor, duc la concluzia că produsele trebuie să aibă o performanță satisfăcătoare și uniformă în mediul clinic.

Pe baza evaluării datelor, CHMP a adoptat un Modul 3 armonizat.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

În concluzie, pe baza evaluării propunerii și răspunsurilor DAPP și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat seturi armonizate de documente privind informațiile despre produs pentru diferitele forme de prezentare ale medicamentului Diflucan și denumirile asociate, ținând cont de formele farmaceutice ale acestora. În special, au fost armonizate indicațiile și recomandările de dozare asociate. A fost, de asemenea, adoptat un Modul 3 armonizat. Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul risc/beneficiu pentru Diflucan și denumirile asociate este favorabil și că documentele armonizate privind informațiile despre produs pot fi aprobate.

Întrucât

- domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I).