

ANEXO II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Diflucan e nomes associados (ver Anexo I)

O fluconazol é uma substância que pertence à classe química dos derivados do triazol. O fluconazol inibe especificamente a síntese fúngica do ergosterol e as enzimas micóticas mediadas pelo citocromo P-450. O fluconazol apresenta actividade antifúngica contra a maior parte das espécies de *Candida* mais frequentes a nível clínico. O fluconazol apresenta também actividade *in vitro* contra espécies de *Cryptococcus*. O fluconazol, um azol de terceira geração, caracteriza-se por uma elevada biodisponibilidade oral, extensa distribuição nos líquidos e tecidos corporais, depuração renal previsível e administração uma vez por dia. A característica de solubilidade permite uma administração tanto oral como intravenosa. Dado que as propriedades farmacocinéticas do fluconazol administrado por via oral e intravenosa são semelhantes e o fluconazol possui uma boa biodisponibilidade, os resultados obtidos com a administração oral aplicam-se também à formulação intravenosa.

O fluconazol está disponível para utilização por via oral na formulação em cápsulas de 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg, na formulação em xarope de 5 mg/ml e na formulação em pó para suspensão oral por reconstituição com água de 50 mg ou 200 mg/5 ml. Na medida em que o tratamento da candidíase genital requer uma dose única de 150 mg de fluconazol, existe disponível uma apresentação conveniente contendo uma cápsula única de 150 mg de fluconazol em alguns Estados-Membros (EM), apenas para a indicação de candidíase genital, mais especificamente para o tratamento da candidíase vaginal e balanite por *Cândida* agudas.

O fluconazol está igualmente disponível para utilização por via intravenosa (IV) na formulação de soro fisiológico de 2 mg/ml.

Além disso, o fluconazol estava também disponível para utilização por via tópica na formulação em gel a 0,5 %. Esta formulação só fora aprovada em Itália e estava indicada para o tratamento das dermatomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores. Durante o período de avaliação do procedimento, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) retirou voluntariamente a formulação em gel do mercado europeu. Assim, o resultado deste procedimento de consulta não inclui qualquer avaliação da formulação em gel.

O Diflucan foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização dos medicamentos (e dos nomes associados) acima mencionados, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM divergentes em toda a União Europeia.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg cápsulas, 5 mg/ml xarope, 50 mg/5 ml ou 200 mg/5 ml pó para suspensão oral, 2 mg/ml solução para perfusão.

O CHMP avaliou a Informação do Medicamento tendo em conta a actualmente existente a nível dos diferentes países, bem como os conhecimentos científicos existentes e discutiu as indicações para cada

doença individual. Procedeu-se também à discussão e justificação do uso profilático do Diflucan, diferente das indicações de tratamento. Além disso, as indicações pediátricas foram esclarecidas.

Em todos os estudos sobre a candidíase das mucosas, o fluconazol foi eficaz e equivalente ou superior aos agentes padrão nos doentes adultos e pediátricos. Foi também geralmente bem tolerado e não se observaram alterações com significado clínico em doses até e incluindo 400 mg/dia. Os resultados fundamentam a utilização do fluconazol como tratamento adequado da candidíase das mucosas, incluindo candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, candidúria e candidíase mucocutânea crónica. O CHMP concordou que o fluconazol deve ser indicado para o tratamento da candidíase oral crónica atrofica (estomatite relacionada com a dentadura) se a higiene dentária ou o tratamento tópico forem insuficientes.

Foi estudada a indicação da prevenção da recidiva em doentes imunocomprometidos (VIH e cancro). Foram utilizados diferentes regimes posológicos: 100 mg/dia, 200 mg/dia e 200 mg três vezes/semana. Em todos os estudos, o fluconazol foi tão ou mais eficaz que o placebo na prevenção da recidiva clínica. Nos doentes com cancro, foi superior ao placebo na prevenção da recidiva micológica. O CHMP concluiu que a terapêutica contínua com o fluconazol a 100 mg/dia e a terapêutica contínua ou intermitente a 200 mg/dia são eficazes na prevenção da recidiva da candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes imunocomprometidos e são bem toleradas. O CHMP está de acordo com a separação do tratamento e da profilaxia da recidiva na candidíase orofaríngea e com a apresentação da posologia em conformidade.

A infecção por *Cândida* das áreas genitais masculinas e femininas é relativamente frequente e responde bem a uma administração oral do fluconazol. O fluconazol está aprovado para o tratamento da candidíase vulvovaginal aguda ou recorrente nas mulheres e balanite por *Cândida* nos homens. O fluconazol é também utilizado como terapêutica de manutenção (profilaxia) para a prevenção da recorrência da candidíase vaginal. Há cerca de 30 anos que a terapêutica oral por dose única com o fluconazol na candidíase vaginal e balanite por *Cândida* é uma opção de tratamento. A evidência baseia-se num programa de ensaios clínicos de três estudos na candidíase vulvovaginal e de um na balanite por *Cândida*. Além disso, o perfil farmacocinético do fluconazol permite a sua utilização como agente único devido à sua semi-vida de eliminação prolongada de cerca de 36 horas e à sua distribuição nos tecidos e secreções vaginais, com concentrações acima das concentrações inibitórias mínimas para a *C. albicans* que persistem durante pelo menos 72 horas. Por conseguinte, globalmente, uma dose única de 150 mg de fluconazol proporciona um tratamento seguro e eficaz para a candidíase vulvovaginal em mulheres adultas ou balanite por *Cândida* em homens adultos. O CHMP concluiu que o fluconazol, com a sua actividade contra as espécies de *Candida* e a sua farmacocinética, constitui uma alternativa segura, eficaz e conveniente à terapêutica tópica num regime de dose única para a vaginite por *Cândida* e a balanite por *Cândida* em adultos, bem como para a prevenção da recorrência da candidíase vaginal. O CHMP aceitou que os dados apresentados pelo titular da AIM eram satisfatórios para estas indicações.

As micoses endémicas continuam a ser um problema grave de saúde pública em diversos países e têm-se vindo a tornar cada vez mais frequentes com a disseminação da infecção pelo VIH. A coccidioidomicose é uma doença com manifestações variáveis. A incidência nas zonas endémicas destas infecções fúngicas tem vindo a aumentar, bem como a população que viaja para as suas regiões endémicas específicas nos Estados Unidos e na América do Sul. A terapêutica com fluconazol é eficaz para diversas micoses profundas, sendo suportada por dados de ensaios clínicos e recomendada por normas orientadoras clínicas. O CHMP concluiu que, nas doses de 400 mg a 800 mg por dia, o fluconazol constitui um tratamento primário seguro e eficaz para a coccidioidomicose. Foi também aceite pelo CHMP que o titular da AIM forneceu dados suficientes sobre a eficácia e a segurança do fluconazol nas infecções fúngicas invasivas (criptococose, candidíase invasiva), em comparação com outras opções terapêuticas, tendo apresentado uma relação risco-benefício favorável. A utilização do fluconazol para as indicações acima referidas é igualmente suportada pelas normas orientadoras da Sociedade Americana para as Doenças Infecciosas (IDSA - *Infectious Diseases Society of America*).

Para as indicações de paracoccidioidomicose, histoplasmose e esporotricose linfocutânea, quando outros agentes falharam ou não eram tolerados, o CHMP considerou que os dados submetidos acerca da eficácia não eram adequados. Assim, estas indicações deixaram de ser referidas na secção 4.1 do RCM e foi acrescentada uma advertência na secção correspondente.

As dermatomicoses incluem tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicose) e candidíases dérmicas. Diversos estudos comparativos e não comparativos analisaram a utilização do fluconazol para o tratamento das infecções fúngicas da pele. Estes estudos demonstraram que o fluconazol oral é um agente antimicótico eficaz e bem tolerado contra a tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea versicolor e onicomicose. Para a tinea unguium (onicomicose), concluiu-se que o fluconazol só é indicado quando outros agentes não são considerados adequados. O CHMP está de acordo com a redacção final da indicação.

A meningite criptocócica é causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*. Apesar de, habitualmente, o *C. neoformans* infectar indivíduos imunocomprometidos, os doentes sem problemas aparentes do sistema imunitário também desenvolvem criptococose. O fluconazol demonstrou possuir eficácia *in vitro* e *in vivo* contra o *Cryptococcus neoformans*, fornecendo aos médicos uma opção de tratamento que é menos tóxica do que a anfotericina B. O fluconazol foi considerado uma terapêutica antifúngica segura e eficaz nos doentes saudáveis e imunocomprometidos com meningite criptocócica, com dados clínicos que suportam o fluconazol como tratamento para crianças e adultos. O CHMP aceitou que os dados de suporte se aplicavam apenas à indicação de meningite criptocócica, o que foi implementado no RCM, e não à indicação de criptococose geral.

O fluconazol demonstrou ser seguro e eficaz na candidíase invasiva. O fluconazol e a anfotericina B foram associados a taxas de resposta clínica e sobrevida semelhantes no tratamento da candidemia. Porém, os acontecimentos adversos relacionados com o medicamento foram mais frequentes com a anfotericina B. O CHMP concluiu que, em comparação com outras terapêuticas, o fluconazol é um medicamento seguro e eficaz na profilaxia ou tratamento da candidíase invasiva. Esta indicação deixou de fazer referência às formas individuais das infecções invasivas por *Cândida*.

As infecções invasivas por *Cândida* tornaram-se complicações frequentes e potencialmente fatais nos doentes com leucemia, cancro, malignidades hematológicas e doentes submetidos a transplantes da medula óssea. Os doentes neutropénicos estão numa situação especial de alto risco para a candidemia. Os agentes antifúngicos têm vindo a ser utilizados em muitos enquadramentos profilácticos, mas só alguns estudos é que avaliaram a sua eficácia de forma adequada. Os pedidos originais para a indicação prevenção das infecções fúngicas incluíram sete estudos clínicos comparativos, nos quais 755 doentes receberam fluconazol oral, 383 receberam placebo e 374 receberam agentes comparativos orais. A maioria dos doentes iniciou a profilaxia antifúngica antes de se submeter a um período de neutropenia induzida através de quimioterapia ou radioterapia para doença maligna ou transplante de medula óssea. Globalmente, a utilização do fluconazol como agente profiláctico na prevenção das infecções fúngicas em doentes neutropénicos foi estabelecida no pedido original.

Além disso, o fluconazol tornou-se um tratamento padrão na prevenção das infecções nos doentes neutropénicos. Recentemente, a Sociedade Americana para as Doenças Infecciosas (IDSA: *Pappas et al 2009*) publicou directrizes actualizadas para a utilização de agentes antifúngicos, incluindo a indicação de prevenção na qual o fluconazol é recomendado como medida de prevenção. O CHMP concordou com os dados submetidos e aceitou que o fluconazol é eficaz para a profilaxia das infecções por *Cândida* nos doentes com neutropenia prolongada.

Utilização pediátrica

Entre 2005 e 2006, foi realizada uma avaliação de dados pediátricos, no quadro de um projecto de partilha de informações da UE. Os dados farmacocinéticos foram avaliados para 113 doentes

pediátricos de 5 estudos: 2 estudos de dose única, 2 estudos de doses múltiplas e um estudo em recém-nascidos prematuros. Foram disponibilizados dados adicionais de um estudo de uso compassivo (UE, 2006). O texto proposto para a farmacocinética em crianças é a redacção que foi acordada durante o projecto de partilha de informações da UE.

O fluconazol é eficaz como um tratamento contra infecções fúngicas em adultos no intervalo posológico recomendado nos RCM nacionais (50 a 400 mg por dia). Na população pediátrica, o fluconazol é utilizado para o tratamento da candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase sistémica e infecções criptocócicas, bem como para a prevenção da infecção fúngica em crianças imunocomprometidas em risco, na sequência de quimioterapia ou radioterapia citotóxica.

Candidíase das mucosas (orofaríngea e esofágica) em crianças

A candidíase oral aguda pode ocorrer em até 5 % dos recém-nascidos. Na maioria das vezes, está associada a uma insuficiência imunológica grave causada por diabetes mellitus, leucemia, linfoma, malignidade, neutropenia e infecção pelo VIH, onde se apresenta como um factor de previsão de progressão clínica para a SIDA. A utilização dos antibióticos de largo espectro, corticosteróides, citotóxicos e radioterapia são também factores de predisposição. A candidíase orofaríngea (COF) continua a ser uma das infecções oportunistas mais frequentes nas crianças infectadas pelo VIH desde que a HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* - Terapêutica Anti-Retroviral Altamente Activa) foi introduzida (28 % das crianças), com uma taxa de incidência de 0,93 por 100 crianças-anos.

A candidíase esofágica está associada principalmente à infecção pelo VIH ou outras formas de imunossupressão em crianças. A incidência da candidíase esofágica é de cerca de 0,08 por 100 crianças-anos após a introdução da HAART por volta de 2001. A esofagite por *Cândida* continua a ser observada em crianças sem resposta à terapêutica anti-retroviral. Os factores de risco para a candidíase esofágica em crianças com infecção pelo VIH incluem a contagem baixa de CD4 (<100 células/mm³), carga viral elevada e neutropenia (<500 células/mm³). A terapêutica sistémica é fundamental para a doença esofágica e deve ser iniciada de forma empírica entre as crianças infectadas pelo VIH com COF e sintomas esofágicos. Na maior parte dos doentes, os sintomas desaparecem no espaço de dias após o início de uma terapêutica eficaz. As soluções de fluconazol oral ou IV, administradas durante 14 a 21 dias, são altamente eficazes no tratamento da esofagite por *Cândida*.

O CHMP concordou que os dados disponíveis são suficientes para uma utilização segura e eficaz do fluconazol no tratamento e prevenção da candidíase das mucosas (orofaríngea e esofágica) em crianças.

Candidíase invasiva em crianças

A candidíase disseminada é pouco frequente entre as crianças infectadas pelo VIH, mas a *Cândida* pode disseminar-se a partir do esófago, sobretudo quando se verifica uma co-infecção pelo vírus herpes simplex (VHS) ou citomegalovírus (CMV). A candidemia ocorre em até 12 % das crianças infectadas pelo VIH com cateteres venosos centrais permanentes para a nutrição parentérica total ou antibióticos intravenosos. O fluconazol tem vindo a ser utilizado para o tratamento das infecções invasivas por *Cândida* em crianças. O tratamento da candidíase invasiva implica doses mais elevadas de fluconazol do que as que são utilizadas para a doença mucocutânea. Como alternativa, é possível administrar-se um regime inicial de anfotericina B, posteriormente seguido pela aplicação de um regime de terapêutica com o fluconazol. O fluconazol administrado a crianças a 12 mg/kg/dia proporciona uma exposição semelhante à posologia diária padrão de 400 mg em adultos, não sendo recomendadas doses mais elevadas em crianças. O CHMP considerou que o tratamento da candidíase invasiva em crianças está suficientemente demonstrado.

Infeções criptocócicas em crianças

A criptococose é uma infecção oportunista definidora para a SIDA. Outras situações que constituem um risco aumentado incluem determinados linfomas (por exemplo, linfoma de Hodgkin), sarcoidose e doentes submetidos a uma terapêutica a longo prazo com corticosteróides. É mais provável que as infeções criptocócicas ocorram em associação com a doença pelo VIH. Contudo, as infeções criptocócicas ocorrem com muito menos frequência entre as crianças infectadas pelo VIH do que entre os adultos. O fluconazol é utilizado para o tratamento de doentes pediátricos com doença criptocócica. De acordo com a indicação para adultos, o CHMP concordou que existe evidência suficiente, tanto para a indicação de tratamento, como para a prevenção da recidiva da meningite criptocócica em crianças.

Profilaxia da infecção por Cândida nas crianças imunocomprometidas

Os dados que suportam a indicação de prevenção da infecção fúngica com fluconazol em doentes imunocomprometidos no Dossiê de Registo Internacional (1993) pediátrico derivaram de três estudos em crianças: um estudo determinou a eficácia do fluconazol *versus* terapêutica com nistatina isoladamente, um segundo estudo *versus* polienos orais (nistatina ou anfotericina B) e o terceiro estudo *versus* cetoconazol. Administrado em doses de 1 mg/kg/dia e 3 mg/kg/dia, o fluconazol foi mais eficaz do que a substância activa de comparação na prevenção das infeções fúngicas. A dose de fluconazol recomendada para a prevenção de infeções fúngicas em adultos é de 50 a 400 mg e o uso do algoritmo acima resulta numa recomendação de dose em crianças de 3 a 12 mg/kg. O CHMP concordou que o fluconazol é indicado para a profilaxia das infeções por Cândida nas crianças imunocomprometidas.

Por último e resumindo, o CHMP adoptou os seguintes conjuntos de indicações para o Diflucan e nomes associados para cápsulas (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), solução para perfusão (IV), xarope e pó para suspensão oral.

O Diflucan (fluconazol) é indicado nas seguintes infeções fúngicas (ver secção 5.1).

O Diflucan é indicado em adultos para o tratamento de:

- *Meningite criptocócica (ver secção 4.4).*
- *Coccidioidomicose (ver secção 4.4).*
- *Candidíase invasiva.*
- *Candidíase das mucosas, incluindo candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, candidúria e candidíase mucocutânea crónica.*
- *Candidíase oral crónica atrófica (estomatite relacionada com a dentadura) se a higiene dentária ou o tratamento tópico forem insuficientes.*
- *Candidíase vaginal, aguda ou recorrente, quando a terapêutica local não é adequada.*
- *Balanite por Cândida, quando a terapêutica local não é adequada.*
- *Dermatomicose, incluindo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor e candidíases dérmicas, quando a terapêutica sistémica é indicada.*
- *Tinea unguium (onicomicose), quando outros agentes não são considerados adequados.*

O Diflucan é indicado em adultos para a profilaxia de:

- *Recidiva da meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrência.*
- *Recidiva da candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infectados pelo VIH com risco elevado de recidiva.*
- *Para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano).*

- *Profilaxia das infecções por Cândida em doentes com neutropenia prolongada (como doentes com malignidades hematológicas a receber quimioterapia ou doentes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1)).*

O Diflucan é indicado em recém-nascidos de termo, lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos:

O Diflucan é utilizado para o tratamento da candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e a profilaxia das infecções por Cândida em doentes imunocomprometidos. O Diflucan pode ser utilizado como terapêutica de manutenção para prevenir a recidiva da meningite criptocócica em crianças com risco elevado de recorrência (ver secção 4.4).

A terapêutica pode ser implementada antes de os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais serem conhecidos. Contudo, uma vez que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-infecciosa deve ser ajustada em conformidade.

As directrizes oficiais quanto à utilização correcta de antifúngicos devem ser tidas em consideração.

Para a apresentação de 150 mg, uma cápsula

A indicação da candidíase genital e, mais especificamente, da candidíase vulvovaginal nas mulheres adultas e da balanite por Cândida nos homens adultos, foi autorizada em alguns EM para a apresentação de 150 mg, uma cápsula, devido à conveniência do tratamento de uma dose. O CHMP aceitou que os dados apresentados pelo titular da AIM eram satisfatórios para estas indicações. Contudo, na medida em que o tratamento de primeira linha desta candidíase é a aplicação tópica, a apresentação de uma cápsula de 150 mg está especificamente indicada para as indicações acima referidas de candidíase genital em adultos quando a terapêutica local não é adequada.

Para a apresentação de uma cápsula de 150 mg, a secção 4.1 do RCM é acordada pelo CHMP conforme indicado de seguida:

O Diflucan (fluconazol) é indicado nas seguintes infecções fúngicas em adultos (ver secção 5.1):

- *Candidíase vaginal aguda, quando a terapêutica local não é adequada.*
- *Balanite por Cândida, quando a terapêutica local não é adequada.*

A terapêutica pode ser implementada antes de os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais serem conhecidos. Contudo, uma vez que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-infecciosa deve ser ajustada em conformidade.

As directrizes oficiais quanto à utilização correcta de antifúngicos devem ser tidas em consideração.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Em alguns Estados-Membros, existiam diferenças a nível da posologia para diversas infecções, por exemplo, para as candidíases das mucosas. Surgiu a mesma situação para a criptococose/prevenção das infecções criptocócicas, para a candidíase invasiva ou candidíase vaginal. Existiam também diferenças a nível da redacção sobre a recomendação posológica para os adolescentes e as crianças relativamente a todas as indicações.

Para a harmonização da posologia, foi pedido ao titular da AIM que incluísse na secção da posologia uma tabela com doses recomendadas relativamente a cada indicação e que estabelecesse uma distinção entre tratamento e prevenção. Na medida em que a absorção oral é rápida e praticamente total, as doses do fluconazol recomendadas para o tratamento e/ou profilaxia das diferentes indicações são as mesmas para a forma oral (cápsulas, suspensão oral e xarope) e IV. Com base nos dados submetidos, o CHMP aceitou as recomendações posológicas para cada indicação.

População pediátrica

O perfil farmacocinético do fluconazol nas crianças tem uma relação bem compreendida com o dos adultos quando o volume de distribuição e a depuração são tidos em conta. Isto resulta num regime posológico em crianças que é equivalente ao dos adultos. As doses de 3 mg/kg em crianças demonstraram ser eficazes contra as infecções fúngicas em crianças imunocomprometidas e também para o tratamento dos doentes pediátricos com infecções fúngicas graves, como meningite criptocócica.

O CHMP tomou conhecimento de que a posologia nos adolescentes fora omitida. Nenhum dos RCM nacionais descrevia a posologia para esta faixa etária. Na sequência das questões levantadas pelo CHMP, o titular da AIM forneceu uma posologia para esta faixa etária específica, com base na “Norma orientadora sobre o papel desempenhado pela farmacocinética no desenvolvimento de medicamentos na população pediátrica, 2006.”

Além disso, o CHMP considera que a segurança e a eficácia para a indicação de candidíase genital não foram estabelecidas na população pediátrica, na medida em que todos os dados disponíveis em crianças e adolescentes decorrem de estudos noutras indicações que não a candidíase genital. Contudo, em casos muito raros, o tratamento em adolescentes é obrigatório (ou seja, nenhuma outra opção de tratamento (sobretudo local) é adequada) e estes casos não devem ser totalmente excluídos do tratamento. Assim, a redacção final na secção 4.2 do RCM relativamente a esta indicação reflecte a discussão do CHMP em todas as formulações, incluindo a apresentação de 150 mg, uma cápsula.

No texto final aprovado da secção 4.2 do RCM, as doses na população pediátrica foram divididas em faixas etárias de lactentes, crianças pequenas e crianças (28 dias a 11 anos de idade), adolescentes (12 anos a 17 anos de idade) e recém-nascidos de termo (0 a 27 dias de idade).

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Existem diferenças entre todos os Estados-Membros relativamente aos parágrafos individuais nesta secção.

De um modo geral, o Perfil de Segurança Central, datado de 2 de Abril de 2009, foi tido em conta.

Foi acrescentada uma advertência sobre a tinea capitis e o facto de não dever ser utilizado em crianças.

Relativamente à criptococose, é limitada a evidência referente à eficácia do fluconazol no tratamento da criptococose de outros locais (por exemplo, criptococose pulmonar e cutânea).

No caso das micoses endémicas profundas, a evidência relativa à eficácia do fluconazol no tratamento de outras formas de micoses endémicas, como paracoccidioidomicose, *esporotricose linfocutânea* e histoplasmose, era limitada e, como tal, deixaram de ser mencionadas na secção 4.1 da IM. Assim, foi acrescentada uma advertência nesta secção.

No caso dos doentes com insuficiência renal, foi acrescentada uma referência cruzada à secção de posologia, 4.2, nesta população de doentes.

Foi reforçada a advertência sobre o efeito no sistema cardiovascular e a associação a um prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma. É contra-indicada a co-administração com

outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e que são metabolizados através do citocromo P450 (CYP) 3A4. Além disso, foi demonstrado que a halofantrina prolonga o intervalo QTc na dose terapêutica recomendada e é um substrato do CYP3A4. Por conseguinte, a utilização concomitante do fluconazol e da halofantrina não é recomendada. Foram adicionadas informações mais extensivas na secção 4.5 do RCM.

Foi acrescentada uma advertência sobre reacções de hipersensibilidade de acordo com outros azóis.

Como o fluconazol é um inibidor potente do CYP2C9 e um inibidor moderado do CYP3A4, além de ser também um inibidor do CYP2C19, é necessário monitorizar os doentes tratados que recebam terapêutica concomitante com medicamentos com uma janela terapêutica estreita que sejam metabolizados através do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Todas as alterações acima referidas foram aceites pelo CHMP e aplicam-se a todas as formulações.

Secção 4.5 – Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. É justificada a inclusão de substâncias relativamente às quais um envolvimento do CYP 3A4 e efeitos negativos aditivos a nível do prolongamento do intervalo QT (como halofantrina, midazolam e triazolam) são conhecidos.

A inclusão da redacção relativa à interacção do itraconazol (um outro triazol) na IM do saquinavir e tendo em conta as recentes alterações da rotulagem do saquinavir (contra-indicação referente à administração concomitante com outros fármacos que prolongam o intervalo QTc) foi alterada. A utilização concomitante do fluconazol com o saquinavir foi contra-indicada em conformidade, com uma referência cruzada à secção 4.3 da IM. A utilização concomitante do fluconazol com o saquinavir foi contra-indicada em conformidade, com uma referência cruzada à secção 4.3 da IM. Todas as alterações acima referidas foram aceites pelo CHMP e aplicam-se a todas as formulações.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Diflucan. O Perfil de Segurança Central foi tido em conta na harmonização das reacções adversas enumeradas entre os RCM nacionais do Diflucan. Foi clarificado o texto geral sobre a classificação de frequências, bem como as reacções adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização no mercado, tendo-se revisto a frequência de vários eventos. O método e a abordagem estatística, em conjunto com os dados fornecidos, foram analisados, tendo o CHMP considerado que a frequência estimada é apropriada.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

Esta secção foi parcialmente reestruturada de acordo com as normas orientadoras. Foram implementados subparágrafos como Modo de acção, Relação farmacocinética/farmacodinâmica, Mecanismo(s) de resistência e Limites (de acordo com o Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana - EUCAST).

Outras secções do RCM

Foi pedido ao titular da AIM que avaliasse todas as outras secções dos RCM aprovados a nível nacional e sugerisse alterações apropriadas no texto onde existiam divergências. Além disso, foram corrigidos erros tipográficos menores. Todas estas alterações foram aceites pelo CHMP.

Folheto Informativo

Na sequência de todas as alterações do RCM, foram implementadas diversas alterações correspondentes no Folheto Informativo. Após estas correcções, foi realizado um teste de legibilidade, que foi submetido e avaliado durante o procedimento de consulta. O CHMP adoptou a redacção final do Folheto Informativo.

QUALIDADE – MÓDULO 3

O titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de qualidade. As informações sobre o desenvolvimento, fabrico e controlo das cápsulas, pó para suspensão oral, xarope e solução para perfusão foram apresentadas de forma satisfatória. Os resultados dos testes realizados apontam para uma consistência e uniformidade satisfatórias no que respeita a importantes características de qualidade do medicamento que, por sua vez, levam à conclusão de que os medicamentos devem ter um desempenho satisfatório e uniforme a nível clínico.

Com base na revisão de dados, o CHMP adoptou um Módulo 3 harmonizado.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adoptou conjuntos de documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento referente a diversas apresentações do Diflucan e nomes associados, tendo em conta as formas farmacêuticas. Nomeadamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas. Também se adoptou um Módulo 3 harmonizado. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Diflucan e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Diflucan e nomes associados (ver Anexo I).