

## **ALLEGATO II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto,  
dell'etichettatura e del foglio illustrativo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali**

## Conclusioni scientifiche

### *Sintesi generale della valutazione scientifica di Diflucan e denominazioni associate (cfr. allegato I)*

Il fluconazolo è una sostanza che appartiene alla classe chimica dei derivati del triazolo. Il fluconazolo inibisce specificamente la sintesi degli ergosteroli fungini e gli enzimi micotici mediati dal citocromo P-450. Lo spettro antimicotico del fluconazolo comprende la maggior parte delle specie clinicamente comuni di *Candida*. Il fluconazolo esibisce inoltre un'attività *in vitro* contro alcune specie di *Cryptococcus*. Il fluconazolo, un azolo di terza generazione, è caratterizzato da elevata biodisponibilità orale, distribuzione diffusa nei tessuti e fluidi organici, clearance renale prevedibile e somministrazione in dose singola giornaliera. Per la sua solubilità è possibile una somministrazione sia orale sia endovenosa. Poiché le proprietà farmacocinetiche del fluconazolo somministrato per via orale ed endovenosa sono simili e il fluconazolo ha una buona biodisponibilità, i risultati ottenuti con il dosaggio orale si applicano anche alla formulazione endovenosa.

Il fluconazolo è disponibile per uso orale nella formulazione: capsule da 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg, sciroppo da 5 mg/mL e polvere da 50 mg o 200 mg/5 mL per sospensione orale da ricostituire con acqua. Poiché per il trattamento della candidosi genitale è consigliata una singola dose di 150 mg di fluconazolo, in alcuni Stati membri è disponibile, limitatamente a tale indicazione, una comoda confezione contenente un'unica capsula di fluconazolo da 150 mg (più in particolare, indicata per il trattamento di candidosi vaginale acuta e balanite da *Candida*).

Il fluconazolo è inoltre disponibile per uso endovenoso in soluzione salina da 2 mg/mL.

Il fluconazolo era disponibile anche per uso topico con formulazione in gel 0,5%. Questa formulazione era stata autorizzata soltanto in Italia ed era indicata nel trattamento di dermatomicosi causate da dermatofiti, lieviti e muffe. Nel corso della valutazione della procedura il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha ritirato spontaneamente la formulazione in gel dal mercato europeo. Pertanto, l'esito della presente procedura di deferimento non riguarda la valutazione della formulazione in gel.

Diflucan è stato incluso nell'elenco dei prodotti da sottoporre ad armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) in conformità all'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. A causa di decisioni nazionali non uniformi prese dagli Stati membri in merito all'autorizzazione per i medicinali summenzionati (e relative denominazioni associate), la Commissione europea ha notificato alla segreteria del CHMP/EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, per ovviare alle divergenze tra gli RCP autorizzati a livello nazionale e quindi armonizzare tutti gli RCP sul territorio dell'Unione europea.

### **Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche**

**Capsule da 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg; sciroppo da 5 mg/mL; polvere per sospensione orale da 50 mg/5mL o 200 mg/5 mL; soluzione per infusione da 2 mg/mL.**

Il CHMP ha valutato le informazioni sul prodotto tenendo conto dei dati nazionali attuali e delle conoscenze scientifiche esistenti e ha discusso le indicazioni per ogni singola affezione medica. È stato inoltre discusso e giustificato l'uso profilattico di Diflucan, considerato separatamente dalle indicazioni terapeutiche. Infine, sono state chiarite le indicazioni pediatriche.

In tutti gli studi relativi alle candidosi delle mucose l'efficacia del fluconazolo è stata equivalente o superiore agli agenti standard sia negli adulti che nei bambini. Il medicinale è stato generalmente ben

tollerato e non si sono osservate variazioni clinicamente significative a dosi fino a 400 mg/die. I risultati degli studi depongono in favore del fluconazolo come terapia adeguata per la candidosi a carico delle membrane mucose, tra cui candidosi orofaringea, candidosi esofagea, candiduria e candidosi mucocutanea cronica. Il CHMP ha concluso che il fluconazolo deve essere indicato nel trattamento della candidosi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentale) quando l'igiene dentale o il trattamento topico risultano insufficienti.

È stata esaminata l'indicazione alla prevenzione delle recidive in soggetti immunocompromessi (HIV e tumore). Sono stati usati regimi posologici diversi: 100 mg/die, 200 mg/die e 200 mg per tre volte alla settimana. In tutti gli studi il fluconazolo è risultato altrettanto efficace o più efficace del placebo nella prevenzione delle ricadute cliniche. Nei pazienti oncologici il fluconazolo si è rivelato più efficace del placebo nella prevenzione delle recidive di infezioni micotiche. Il CHMP ha concluso che la terapia continua con fluconazolo alla dose di 100 mg/die e la terapia continua o intermittente alla dose di 200 mg/die sono efficaci nella prevenzione delle ricadute di candidosi orofaringea o esofagea in pazienti immunocompromessi e sono ben tollerate. Il CHMP concorda con la proposta di separare il trattamento dalla profilassi delle ricadute per quanto concerne l'indicazione candidosi orofaringea e di presentare la posologia di conseguenza.

L'infezione da candida a livello genitale maschile e femminile è relativamente frequente e risponde bene alla somministrazione orale del fluconazolo. Il fluconazolo è autorizzato per il trattamento della candidosi vulvovaginale acuta o ricorrente nelle donne e della balanite da *Candida* negli uomini. Il fluconazolo è utilizzato anche come terapia di mantenimento (profilassi) per prevenire la ricorrenza di candidosi vaginale. La terapia orale con fluconazolo in dose singola giornaliera per la cura della candidosi vaginale e della balanite da *Candida* ha rappresentato un'opzione terapeutica per circa 30 anni. Le prove trasmesse si basano su un programma di tre studi clinici riguardanti la candidosi vulvovaginale e uno studio clinico sulla balanite da *Candida*. Inoltre, il profilo farmacocinetico del fluconazolo ne permette l'uso come agente singolo, grazie alla sua prolungata emivita di eliminazione di circa 36 ore e alla sua distribuzione nei tessuti e nelle secrezioni vaginali, con concentrazioni superiori alla concentrazione minima inibente per *C. albicans* che persistono per almeno 72 ore. Nel complesso, quindi, una dose singola da 150 mg di fluconazolo costituisce un trattamento sicuro ed efficace per la candidosi vulvovaginale nelle donne adulte o per la balanite da *Candida* negli uomini adulti. Il CHMP ha concluso che il fluconazolo, grazie alla sua attività contro i ceppi di *Candida* e alla sua farmacocinetica, rappresenta un'alternativa sicura, efficace e utile alla terapia topica in regime di dose singola sia nel caso di vaginite da *Candida* sia nel caso di balanite da *Candida* nei pazienti adulti, ed è efficace anche per la prevenzione delle ricadute di candidosi vaginale. Il CHMP ha considerato soddisfacenti i dati presentati dall'AIC per queste indicazioni.

Le micosi endemiche rappresentano in alcuni paesi un grave problema di salute pubblica e stanno diventando sempre più frequenti con la diffusione dell'infezione da HIV. La coccidioidomicosi è una malattia dalle manifestazioni mutevoli. L'incidenza di queste infezioni fungine nelle zone endemiche è in crescita così come il numero di persone che viaggiano in determinate regioni endemiche negli Stati Uniti e nell'America meridionale. La terapia con fluconazolo è efficace per alcune micosi profonde, come è dimostrato da dati provenienti da studi clinici, ed è quindi raccomandata da linee guida cliniche. Il CHMP ha concluso che il fluconazolo, alle dosi giornaliere di 400 mg fino a 800 mg, rappresenta un trattamento primario sicuro ed efficace per la coccidioidomicosi. Il CHMP ha inoltre deciso che l'AIC ha fornito dati sufficienti sull'efficacia e sicurezza del fluconazolo nelle infezioni fungine di tipo invasivo (criptococcosi, candidosi invasiva) rispetto ad altre opzioni terapeutiche e ha dimostrato un profilo rischi/benefici favorevole per il medicinale. L'uso del fluconazolo per le suddette indicazioni è supportato anche dalle linee guida della società americana per le malattie infettive (Infectious Diseases Society of America, IDSA). Per le indicazioni paracoccidioidomicosi, istoplasmosi, sporotricosi linfocutanea, nelle quali altri agenti non hanno avuto successo o non sono tollerati, il CHMP ha ritenuto che i dati presentati relativi all'efficacia non fossero adeguati. Tali

indicazioni quindi non sono più menzionate al paragrafo 4.1 dell'RCP, mentre nel paragrafo corrispondente è stata aggiunta un'avvertenza.

Le dermatomicosi sono infezioni dovute a *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguinum* (onicomicosi) e infezioni cutanee da *Candida*. L'uso del fluconazolo per il trattamento delle infezioni micotiche della cute è stato esaminato nell'ambito di alcuni studi di tipo comparativo e non. Questi studi hanno dimostrato che il fluconazolo orale è un agente antimicotico efficace e ben tollerato nei confronti di *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* e nell'onicomicosi. Per quanto riguarda *Tinea unguinum* (onicomicosi) si è giunti alla conclusione che il fluconazolo è indicato soltanto quando altri agenti non sono considerati appropriati. Il CHMP concorda con il testo definitivo dell'indicazione.

La meningite criptococcica è causata dal fungo *Cryptococcus neoformans*. Benché *C. neoformans* provochi solitamente infezioni in soggetti immunocompromessi, anche le persone che non hanno problemi apparenti al sistema immunitario possono sviluppare criptococcosi. Il fluconazolo ha dimostrato un'efficacia *in vitro* e *in vivo* contro *Cryptococcus neoformans* e offre ai medici un'opzione terapeutica meno tossica dell'amfotericina B. Il fluconazolo si è imposto come terapia antimicotica sicura ed efficace in pazienti sani e immunocompromessi con meningite criptococcica e vi sono dati clinici che depongono in favore dell'uso del fluconazolo come trattamento nei bambini e negli adulti. Il CHMP ha preso atto del fatto che i dati trasmessi riguardavano soltanto l'indicazione relativa alla meningite criptococcica menzionata nell'RCP e non l'indicazione generale riguardante la criptococcosi.

Il fluconazolo ha dimostrato di essere sicuro ed efficace nel trattamento della candidosi invasiva. Fluconazolo e amfotericina B sono stati associati a tassi di risposta clinica e a risultati di sopravvivenza analoghi nel trattamento della candidemia; tuttavia, gli eventi indesiderati dovuti ai medicinali sono stati osservati con maggior frequenza con amfotericina B. Il CHMP ha concluso che, rispetto ad altre terapie, il fluconazolo è un medicinale sicuro ed efficace nella profilassi o nel trattamento della candidosi invasiva. Questa indicazione non riguarda altre forme singole di infezioni invasive da *Candida*.

Le infezioni invasive da *Candida* sono diventate complicazioni comuni e pericolose per la vita in pazienti affetti da leucemia, cancro, neoplasie ematologiche maligne e in soggetti che sono stati sottoposti a trapianto del midollo osseo. Particolarmente a rischio di candidemia sono i pazienti neutropenici. Gli agenti antimicotici sono utilizzati per la profilassi in molti ambiti, ma la loro efficacia è stata adeguatamente valutata soltanto in una limitata serie di studi. Le richieste originali per l'indicazione alla prevenzione delle infezioni micotiche comprendono alcuni studi clinici comparativi, in cui 755 pazienti sono stati trattati con fluconazolo orale, 383 con placebo e 374 pazienti con agenti orali di confronto. La maggior parte dei pazienti ha iniziato la profilassi antimicotica prima di avviare un periodo di neutropenia indotta attraverso chemio o radioterapia per la cura di neoplasie maligne o per il trapianto di midollo osseo. Nel complesso, l'uso del fluconazolo come agente profilattico per la prevenzione di infezioni micotiche intercorrenti in soggetti neutropenici è stato approvato nell'ambito della richiesta originale.

Inoltre, il fluconazolo è stato selezionato come trattamento standard per la prevenzione di infezioni intercorrenti in pazienti neutropenici. Di recente l'IDSA (*Pappas et al., 2009*) ha pubblicato un documento orientativo aggiornato per l'impiego di agenti antimicotici, anche a scopo profilattico, nel caso in cui il fluconazolo sia raccomandato per la prevenzione. Il CHMP ha approvato i dati presentati e ha riconosciuto che il fluconazolo è efficace per la profilassi delle infezioni da *Candida* in pazienti con neutropenia prolungata.

## Uso pediatrico

Nel 2005/2006 è stato condotto nell'UE un progetto finalizzato alla condivisione dei risultati dei lavori (Assessment of Paediatric data, Valutazione dei dati pediatrici). Sono stati valutati dati farmacocinetici per 113 pazienti pediatrici raccolti da 5 studi; 2 studi condotti con dose singola, 2 studi con dosi multiple e uno studio in neonati prematuri. Ulteriori dati sono stati messi a disposizione da uno studio di uso compassionevole (UE, 2006). Il testo proposto per la farmacocinetica nei bambini è la formulazione concordata nell'ambito del progetto di condivisione dei dati dell'UE.

Il fluconazolo è efficace nel trattamento delle infezioni micotiche negli adulti nell'intervallo di dosaggio raccomandato negli RCP nazionali (50-400 mg al giorno). Nella popolazione pediatrica il fluconazolo è usato nel trattamento della candidosi delle mucose (orofaringea, esofagea), della candidosi sistemica e delle infezioni criptococciche, oltre che nella prevenzione delle infezioni micotiche in bambini immunocompromessi a rischio dopo chemioterapia o radioterapia citotossica.

#### *Candidosi delle membrane mucose (orofaringea ed esofagea) nei bambini*

Episodi di candidosi orale acuta possono verificarsi fino al 5% dei neonati. Nella maggior parte dei casi è associata a grave compromissione immunitaria dovuta a diabete mellito, leucemia, linfoma, neoplasie maligne, neutropenia e infezione da HIV; in quest'ultimo caso rappresenta un segnale della progressione clinica in AIDS. Altri fattori predisponenti sono l'uso di antibiotici ad ampio spettro, corticosteroidi, farmaci citotossici e il ricorso alla radioterapia. La candidosi orofaringea (OPC) continua a essere una delle infezioni opportunistiche più frequenti nei bambini con HIV durante la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) (28% dei bambini), con un tasso di incidenza dello 0,93 per 100 anni-bambino.

La candidosi esofagea è prevalentemente associata all'infezione da HIV o ad altre forme di immunosoppressione nei bambini. Dopo l'introduzione della HAART nel 2001 circa, l'incidenza della candidosi esofagea si è attestata attorno allo 0,08 per 100 anni-bambino. L'esofagite da *Candida* si osserva ancora in bambini che non rispondono alla terapia antiretrovirale. I fattori di rischio per la candidosi esofagea nei bambini con infezione da HIV comprendono una bassa conta di CD4 (<100 cellule/mm<sup>3</sup>), un elevato carico virale e neutropenia (<500 cellule/mm<sup>3</sup>). La terapia sistemica è essenziale per la malattia esofagea e dovrebbe essere avviata empiricamente nei bambini con infezione da HIV che mostrano sintomi di candidosi orofaringea ed esofagea. Nella maggior parte dei pazienti, i sintomi dovrebbero risolversi nel giro di pochi giorni dall'inizio della terapia effettiva. Le soluzioni di fluconazolo orale o per via endovenosa, somministrate per 14-21 giorni, sono estremamente efficaci nel trattamento dell'esofagite da *Candida*.

Il CHMP ha concluso che i dati disponibili sono sufficienti per l'impiego sicuro ed efficace del fluconazolo nel trattamento e nella prevenzione della candidosi micotica (orofaringea ed esofagea) nei bambini.

#### *Candidosi invasiva nei bambini*

La candidosi disseminata è poco frequente nei bambini affetti da HIV, ma la *Candida* può diffondersi dall'esofago, soprattutto in presenza di coinfezioni con virus *Herpes simplex* (HSV) o citomegalovirus (CMV). Si osserva candidemia fino al 12% dei bambini con HIV portatori di catetere venoso centrale totalmente impiantato a lunga permanenza per nutrizione parenterale totale o la somministrazione endovena di antibiotici. Il fluconazolo è stato usato nel trattamento delle infezioni invasive da *Candida* nei bambini. Il trattamento della candidosi invasiva richiede dosi più elevate di fluconazolo rispetto a quelle impiegate nell'infezione mucocutanea. In alternativa, può essere somministrato un primo ciclo di terapia con amfotericina B, seguito da un ciclo complementare di terapia a base di fluconazolo, accuratamente programmato. Il fluconazolo somministrato a bambini alla dose di 12 mg/Kg/die fornisce un'esposizione simile al dosaggio standard di 400 mg/die previsto negli adulti; dosi più

elevate non sono raccomandate in questa popolazione. Il CHMP ha ritenuto che il trattamento della candidosi invasiva nei bambini sia stato sufficientemente dimostrato.

#### *Infezioni criptococciche nei bambini*

La criptococcosi è un'infezione opportunistica indicativa di AIDS. Altre condizioni che comportano un rischio accresciuto sono taluni linfomi (per esempio, linfoma di Hodgkin), sarcoidosi e i pazienti in terapia corticosteroidica a lungo termine. Le infezioni criptococciche si osservano più frequentemente in associazione all'infezione da HIV; tuttavia, sono meno frequenti nei bambini con HIV rispetto agli adulti. Il fluconazolo è usato nel trattamento di pazienti pediatriche con infezione criptococcica. Come per l'indicazione negli adulti, il CHMP ha osservato che vi sono prove sufficienti per l'indicazione al trattamento e alla prevenzione delle recidive di meningite criptococcica nei bambini.

#### *Profilassi delle infezioni da Candida in bambini immunocompromessi*

I dati a sostegno dell'indicazione alla prevenzione delle infezioni micotiche in pazienti immunocompromessi per il fluconazolo riportati nel Dossier internazionale di registrazione dei farmaci (1993) per uso pediatrico sono stati ottenuti da tre studi condotti su bambini; uno studio ha esaminato l'efficacia del fluconazolo rispetto alla nistatina in monoterapia, uno studio rispetto a polieni somministrati per via orale (nistatina o amfotericina B) e il terzo studio rispetto a ketoconazolo. Il fluconazolo, somministrato a dosi di 1 mg/Kg/die e di 3 mg/Kg/die, è risultato più efficace rispetto al comparatore attivo nella prevenzione delle infezioni micotiche. La dose del fluconazolo raccomandata per la prevenzione delle infezioni micotiche negli adulti è di 50-400 mg; utilizzando l'algoritmo summenzionato si ottiene una raccomandazione posologica nei bambini di 3-12 mg/Kg. Il CHMP ha concluso che il fluconazolo è indicato nella profilassi delle infezioni da Candida nei bambini immunocompromessi.

In sintesi, il CHMP ha adottato i seguenti gruppi di indicazioni per Diflucan e denominazioni associate per capsule (50mg, 100mg, 150mg, 200mg), soluzione per infusione (endovena), sciroppo, polvere per sospensione orale.

*Diflucan (fluconazolo) è indicato nelle seguenti infezioni micotiche (vedere il paragrafo 5.1).*

#### ***Diflucan è indicato negli adulti nel trattamento di:***

- *meningite criptococcica (vedere il paragrafo 4.4);*
- *coccidioidomicosi (vedere il paragrafo 4.4);*
- *candidosi invasiva;*
- *candidosi a carico delle mucose tra cui candidosi orofaringea, candidosi esofagea, candiduria e candidosi mucocutanea cronica;*
- *candidosi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentale) quando l'igiene dentale o il trattamento topico risultano insufficienti;*
- *candidosi vaginale, acuta o ricorrente, quando la terapia topica non è adeguata;*
- *balanite da Candida quando la terapia topica non è appropriata;*
- *dermatomicosi quali Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor e infezioni cutanee da Candida quando è indicata una terapia sistemica;*
- *Tinea unguinum (onicomicosi) quando altri agenti non sono considerati appropriati.*

#### ***Diflucan è indicato negli adulti:***

- per la prevenzione di ricadute di meningite criptococcica in pazienti a elevato rischio di recidive;
- per la prevenzione di ricadute di candidosi orofaringea o esofagea in pazienti affetti da HIV a elevato rischio di recidive;
- per ridurre l'incidenza di candidosi vaginale ricorrente (4 o più episodi all'anno);
- per la profilassi di infezioni da Candida in pazienti con neutropenia prolungata (tra cui pazienti con neoplasie ematologiche maligne in chemioterapia o pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere il paragrafo 5.1)).

***Diflucan è indicato nei neonati a termine, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni:***

*Diflucan è usato nel trattamento di candidosi delle mucose (orofaringea, esofagea), candidosi invasiva e meningite criptococcica, nonché nella profilassi delle infezioni da Candida in pazienti immunocompromessi. Diflucan può essere impiegato come terapia di mantenimento per prevenire nuovi episodi di meningite criptococcica in bambini a elevato rischio di ricaduta (vedere il paragrafo 4.4).*

*La terapia può essere istituita prima di avere ottenuto i risultati colturali e di altri studi di laboratorio; tuttavia, quando questi risultati sono disponibili, la terapia antifungina dev'essere aggiustata di conseguenza.*

*Si deve prestare attenzione alla guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antimicotici.*

#### **Per la confezione con una capsula da 150 mg**

L'indicazione al trattamento della candidosi genitale e, più nello specifico, della candidosi vulvovaginale nelle donne e della balanite da Candida negli uomini, è stata autorizzata in alcuni Stati membri per la formulazione in capsula singola da 150 mg, in ragione della convenienza del trattamento in dose singola. Il CHMP ha considerato soddisfacenti i dati presentati dall'AIC per queste indicazioni. Tuttavia, poiché il trattamento di prima linea della candidosi è l'applicazione topica, la confezione con una capsula da 150 mg è indicata specificamente per le suddette indicazioni (candidosi genitale) negli adulti per i quali la terapia topica non risulti appropriata.

Per la confezione con una capsula da 150 mg, il CHMP ha concordato il seguente paragrafo 4.1 dell'RCP:

*Diflucan (fluconazolo) è indicato nelle seguenti infezioni micotiche negli adulti (vedere il paragrafo 5.1):*

- *candidosi vaginale acuta quando la terapia topica non è appropriata;*
- *balanite da Candida quando la terapia topica non è appropriata;*

*La terapia può essere istituita prima di avere ottenuto i risultati colturali e di altri studi di laboratorio; tuttavia, quando questi risultati sono disponibili, la terapia antifungina dev'essere aggiustata di conseguenza.*

*Si deve prestare attenzione alla guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antimicotici.*

#### **Paragrafo 4.2 - Posologia e modalità di somministrazione**

Negli Stati membri esistevano differenze nella posologia delle varie infezioni, per esempio per le infezioni singole da Candida a carico delle membrane mucose. La stessa situazione si osservava per la

criptococcosi/la prevenzione delle infezioni criptococciche, per la candidosi invasiva o per la candidosi vaginale. Sussistevano inoltre differenze nella formulazione della raccomandazione del dosaggio negli adolescenti e nei bambini in relazione a tutte le indicazioni.

Per armonizzare la posologia è stato chiesto all'AIC di includere nella sezione relativa alla posologia una tabella con le dosi raccomandate riferite a ciascuna indicazione e di distinguere tra trattamento e prevenzione. Poiché l'assorbimento orale del medicinale è rapido e quasi completo, le dosi di fluconazolo raccomandate per il trattamento e/o la profilassi delle diverse indicazioni sono le stesse per la somministrazione orale (capsule, sospensione orale e sciroppo) e per la somministrazione per via endovenosa. Sulla scorta dei dati presentati il CHMP ha approvato le raccomandazioni sul dosaggio per ciascuna indicazione.

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo farmacocinetico del fluconazolo nei bambini, in termini di volume di distribuzione e di clearance, presenta un rapporto ben noto, al pari del profilo negli adulti. Di conseguenza, il regime posologico nei bambini è equivalente a quello degli adulti. Nella popolazione pediatrica dosi di 3 mg/Kg si sono dimostrate efficaci contro le infezioni micotiche nei soggetti immunocompromessi e anche per il trattamento di pazienti pediatrici con infezioni micotiche gravi come la meningite criptococcica.

Il CHMP ha osservato che la posologia per gli adolescenti non era stata indicata; nessuno degli RCP nazionali descriveva la posologia per questa fascia di età. A fronte delle questioni sollevate dal CHMP, l'AIC ha fornito una posologia per questa specifica fascia di età elaborata sulla base della "Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal product in the paediatric population, 2006." (Guida al ruolo della farmacocinetica nello sviluppo di medicinali nella popolazione pediatrica, 2006).

Inoltre, il CHMP è dell'idea che la sicurezza e l'efficacia dell'indicazione di candidosi genitale non siano state dimostrate nella popolazione pediatrica, poiché tutti i dati disponibili relativamente a bambini e adolescenti provengono da studi condotti per altre indicazioni. Tuttavia, nei casi estremamente rari di candidosi genitale negli adolescenti il trattamento è d'obbligo (ossia non vi sono altre opzioni terapeutiche (soprattutto topiche) appropriate) e questi casi non devono essere totalmente esclusi dal trattamento. Pertanto, la versione definitiva del testo del paragrafo 4.2 dell'RCP riguardo a tale indicazione riflette la discussione scaturita in seno al CHMP per tutte le formulazioni, compresa la presentazione in una capsula da 150 mg.

Nel testo finale approvato del paragrafo 4.2 dell'RCP le dosi nella popolazione pediatrica sono state suddivise per fasce di età: lattanti e bambini (da 28 giorni di vita a 11 anni), adolescenti (da 12 anni a 17 anni) e neonati a termine (da 0 a 27 giorni di vita).

#### **Paragrafo 4.4. - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

In questa sezione si riscontrano differenze nei singoli paragrafi in tutti gli Stati membri.

In generale, sono state considerate le indicazioni minime di sicurezza del "Core Safety Profile", che reca la data del 2 aprile 2009.

È stata aggiunta inoltre un'avvertenza su *Tinea capitis* e sul fatto che il medicinale non dev'essere usato nei bambini.

In merito a criptococcosi le prove dell'efficacia del fluconazolo nel trattamento di tale infezione a carico di altre sedi (per esempio, criptococcosi polmonare e cutanea) sono scarse.

Nel caso di micosi endemiche profonde le prove dell'efficacia del fluconazolo nel trattamento di altre forme di micosi endemica come *paracoccidioidomicosi*, *sporotricosi linfocutanea* e *istoplasmosi* erano limitate e queste indicazioni sono state cancellate dal paragrafo 4.1 delle informazioni sul prodotto. In questo paragrafo è stata quindi aggiunta un'avvertenza.

Nei pazienti con insufficienza renale è stata aggiunta un'avvertenza con un riferimento incrociato al paragrafo 4.2 sulla posologia in questa popolazione di pazienti.

L'avvertenza sull'effetto del sistema cardiovascolare e sull'associazione con un prolungamento dell'intervallo QT sull'elettrocardiogramma è stata potenziata. La somministrazione concomitante di altri medicinali responsabile del prolungamento dell'intervallo QT e che vengono metabolizzati tramite il citocromo P450 (CYP) 3A4 è controindicata. Inoltre, è stato dimostrato che alla dose terapeutica raccomandata l'alofantrina prolunga l'intervallo QTc ed è un substrato del CYP3A4. Si sconsiglia pertanto l'uso concomitante di fluconazolo e alofantrina. Al paragrafo 4.5 dell'RCP sono state inserite informazioni più esaustive.

Come per gli altri azoli è stata aggiunta un'avvertenza sulle reazioni di ipersensibilità.

Poiché il fluconazolo è un potente inibitore del CYP2C9 e un moderato inibitore del CYP3A4, ed è anche un inibitore del CYP2C19, i pazienti trattati contemporaneamente con medicinali con una finestra terapeutica stretta metabolizzati da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 devono essere tenuti sotto controllo.

Tutte le modifiche riportate sopra sono state accettate dal CHMP e si applicano a tutte le formulazioni.

#### **Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il CHMP ha preso atto della proposta dell'AIC e ha adottato un testo armonizzato per questa sezione. L'inclusione di sostanze per le quali è noto un coinvolgimento del CYP 3A4 ed effetti negativi aggiuntivi sul prolungamento dell'intervallo QT (quali alofantrina, midazolam e triazolam) è giustificata.

La formulazione sull'interazione dell'itraconazolo (un altro triazolo) nelle informazioni sul prodotto di saquinavir, anche alla luce delle recenti modifiche apportate all'etichettatura di saquinavir (controindicazione alla somministrazione concomitante di altri farmaci in grado di prolungare l'intervallo QTc), è stata modificata. Di conseguenza l'uso concomitante di fluconazolo e saquinavir è controindicato ed è stato introdotto un riferimento incrociato con il paragrafo 4.3 delle informazioni sul prodotto. Tutte le modifiche riportate sopra sono state accettate dal CHMP e si applicano a tutte le formulazioni.

#### **Sezione 4.8 - Effetti indesiderati**

Il CHMP ha preso atto della proposta dell'AIC e ha adottato un testo armonizzato per questa sezione, valido per tutte le formulazioni di Diflucan. Per l'armonizzazione delle reazioni indesiderate elencate tra RCP nazionali di Diflucan è stato preso in considerazione il "Core Safety Profile". Il testo generale della classificazione delle frequenze e la reazione avversa ottenuta dall'esperienza post-immissione sono stati chiariti ed è stata rivista la frequenza di una serie di eventi. Il metodo e l'approccio statistico, unitamente ai dati forniti, sono stati riesaminati e il CHMP ha ritenuto appropriata la frequenza stimata.

#### **Sezione 5.1 - Proprietà farmacodinamiche**

Questa sezione è stata parzialmente riformulata in conformità alle linee guida. Sono stati introdotti sottotitoli quali Modalità di azione, Rapporto PK/PD, Meccanismo/i di resistenza e Breakpoint (secondo lo “European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST”).

### **Altre sezioni dell’RCP**

È stato chiesto all’AIC di valutare tutte le altre sezioni degli RCP approvati a livello nazionale e di suggerire modifiche appropriate al testo per le discrepanze rilevate. Inoltre, sono stati corretti dei refusi. Il CHMP ha approvato tutte queste modifiche.

### **Foglio illustrativo**

In seguito a tutte le modifiche apportate all’RCP è stato necessario modificare anche il foglio illustrativo. Dopo le correzioni è stato eseguito un controllo della leggibilità, che è stato presentato e valutato nel corso della procedura di deferimento. Il CHMP ha approvato la versione definitiva del foglio illustrativo.

### **QUALITÀ – MODULO 3**

L’AIC ha presentato una proposta di armonizzazione del modulo Qualità. Le informazioni relative a sviluppo, fabbricazione e controllo di capsule, polvere per sospensione orale, sciroppo e soluzione per infusione sono state presentate in maniera soddisfacente. I risultati dei test eseguiti indicano una coerenza e un’uniformità soddisfacenti delle caratteristiche di qualità importanti del prodotto, e ciò a sua volta porta alla conclusione che i medicinali dovrebbero dimostrare un rendimento soddisfacente e uniforme nella pratica clinica.

In base alla revisione dei dati, il CHMP ha adottato il Modulo 3 armonizzato.

***Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo***

In conclusione, in base alla valutazione della proposta e delle risposte dell'AIC e a seguito di discussioni all'interno del comitato, il CHMP ha adottato informazioni sul prodotto armonizzate per le varie confezioni di Diflucan e denominazioni associate, tenendo conto delle forme farmaceutiche. In particolare, sono state armonizzate le indicazioni e le relative raccomandazioni posologiche. È stato inoltre adottato un Modulo 3 armonizzato. In base a quanto riportato sopra, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Diflucan e denominazioni associate sia favorevole e che le informazioni sul prodotto armonizzate possano essere approvate.

Considerato che

- l'oggetto del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico condotto all'interno del comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali sono presentati nell'allegato III il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo per Diflucan e denominazioni associate (cfr. l'allegato I).