

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**FLUCONAZOLO TECNIGEN**

(Fluconazolo)

**Premium Pharma**

**Numero di AIC: 043055**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Fluconazolo TecniGen. Esso spiega come Fluconazolo TecniGen è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Fluconazolo TeniGen.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Fluconazolo TeniGen i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È FluconazoloTeniGen** **E A COSA SERVE?**

Fluconazolo TeniGen è un medicinale contenente il principio attivo fluconazolo ed è disponibile in capsule rigide contenenti diversi dosaggi del due principio attivo: 50 mg, 150 mg, 200 mg.

Fluconazolo TeniGen è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Diflucan autorizzato in Italia con procedura di mutuo riconoscimento con la Germania come stato di riferimento (<http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html>).

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di Diflucan

Fluconazolo TeniGen si usa per il trattamento di infezioni micotiche (da funghi) e può essere usato per prevenire infezioni da candida. In particolare, Fluconazolo TecniGen si usa:

* negli adulti

per il trattamento di:

* meningite criptococcica – un’infezione micotica del cervello;
* coccidioidomicosi – una malattia del sistema broncopolmonare;
* infezioni causate da *Candida* e riscontrate nel flusso sanguigno, negli organi (p.es. cuore, polmoni) o nel tratto urinario;
* candidiasi delle mucose ‑ infezione della mucosa orale, infezione della gola e infiammazione della bocca da protesi dentale;
* candidiasi genitale - infezione della vagina o del pene;
* infezioni della pelle – per esempio, piede d’atleta, tigna, prurito nella zona genitale, infezioni delle unghie;

per la prevenzione di:

* ricomparsa della meningite criptococcica;
* ricomparsa della candidasi delle mucose;
* recidive della candidasi vaginale;
* infezioni da *Candida* (se sistema immunitario è debole o non funziona correttamente);
* nei bambini e adolescenti (da 0 a 17 anni)

per il trattamento di:

* candidiasi delle mucose ‑ infezione della mucosa orale, infezione della gola;
* infezioni causate da *Candida* e riscontrate nel flusso sanguigno, negli organi (p.es. cuore, polmoni) o nel tratto urinario;
* meningite criptococcica – un’infezione micotica del cervello;

per la prevenzione di:

* infezioni da *Candida* (se il sistema immunitario è debole o non funziona correttamente);
* ricomparsa della meningite criptococcica.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Fluconazolo TecniGen?**

Fluconazolo TecniGen può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente la dose giornaliera varia da 200 mg a 800 mg; il medico stabilisce il dosaggio corretto e la durata della terapia sulla base della natura e gravità dell'infezione.

Nei bambini, negli anziani e nei pazienti con problemi al rene e al fegato queste dosi possono essere ridotte.

Le capsule devono essere deglutite intere con un po’ di acqua, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA Fluconazolo TecniGen?**

Fluconazolo TecniGen, il cui codice ATC è J02AC01, contiene il principio attivo fluconazolo che appartiene alla classe degli antimicotici.

Il fluconazolo agisce interferendo con l’assemblaggio delle membrane cellulari dei funghi, attraverso l’inibizione della sintesi di un componente essenziale, l’ergosterolo, determinando così la morte della cellula.

**4) COME È STATO STUDIATO Fluconazolo TecniGen?**

Poiché Fluconazolo TecniGen è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Diflucan. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Fluconazolo TecniGen?**

Fluconazolo TecniGen è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Fluconazolo TecniGenE’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 18-20 Maggio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Diflucan, i benefici di Fluconazolo TecniGen sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A per le compresse da 150 mg e da 200 mg; classificazione provvisoria Cnn per le compresse da 50 mg).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Fluconazolo TecniGen?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Fluconazolo TecniGen.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Fluconazolo TecniGen**

L’11 novembre l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Fluconazolo TecniGen

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Fluconazolo TecniGen, si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 05.10.2015

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Premium Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Fluconazolo TecniGen l’11 novembre 2015.

Fluconazolo TecniGen può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Fluconazolo TecniGen è un medicinale generico contenente il principio attivo fluconazolo presente nel medicinale di riferimento Diflucan, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Fluconazolo TecniGen, il cui codice ATC è J02AC01, contiene il principio attivo fluconazolo che è un antimicotico triazolico.

Il meccanismo d'azione principale del fluconazolo si basa sull'inibizione della demetilazione del 14-alfa-lanosterolo, mediata dal citocromo P‑450 fungino; questa è una fase essenziale nella biosintesi dell’ergosterolo componente della membrana cellulare fungina: l’inibizione della sintesi di ergosterolo comporta una alterazione della struttura della membrana cellulare fungina con conseguente morte della cellula.

*In vitro*, il fluconazolo mostra attività antifungina verso la maggior parte delle specie di *Candida* clinicamente più comuni (compresa *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis).* La *C. glabrata* mostra un'ampia gamma di sensibilità, mentre la *C. krusei* è resistente alfluconazolo.

Il fluconazolo mostra inoltre attività *in vitro* verso *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* e anche versoi lieviti endemici *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

Fluconazolo TecniGen è indicato negli adulti per il trattamento di:

* Meningite criptococcica.
* Coccidioidomicosi.
* Candidiasi invasiva.
* Candidiasi delle mucose, incluse candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candiduria e candidiasi mucocutanea cronica.
* Candidiasi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentale), nel caso in cui igiene dentale e trattamento topico siano insufficienti.
* Candidiasi vaginale, acuta o ricorrente, quando la terapia locale non è appropriata.
* Balanite da *Candida*, quando la terapia locale non è appropriata.
* Dermatomicosi, incluse *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris, tinea versicolor* e infezioni cutanee da *Candida*, quando sia indicata la terapia sistemica.
* *Tinea unguinium* (onicomicosi), quando altri trattamenti non siano considerati appropriati.

Fluconazolo TecniGen è indicato negli adulti per la profilassi di:

* Recidiva di meningite criptococcica in pazienti ad alto rischio di ricaduta.
* Recidiva di candidiasi orofaringea o esofagea in pazienti affetti da HIV ad alto rischio di presentare ricadute.
* Per ridurre l’incidenza della candidiasi vaginale ricorrente (4 o più episodi all’anno).
* Profilassi delle candidemie nei pazienti con neutropenia prolungata (es. pazienti con patologie ematologiche maligne sottoposti a chemioterapia o pazienti che ricevono trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche ).

Fluconazolo TecniGen è indicato nei neonati a termine, lattanti, infanti, bambini e adolescenti da 0 a 17 anni nel trattamento di:

* candidiasi delle mucose (orofaringee e esofagee),
* candidiasi invasive,
* meningite criptococcica

Fluconazolo TecniGen è indicato nei neonati a termine, lattanti, infanti, bambini e adolescenti da 0 a 17 anni nella profilassi di:

* candidiasi nei pazienti immunocompromessi,
* ricadute di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di recidiva.

Poiché Fluconazolo TecniGen contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Diflucan è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Fluconazolo TecniGen e quelli del medicinale di riferimento Diflucan.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

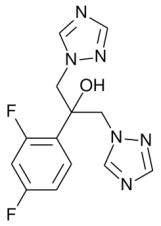
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Fluconazolo TecniGencontiene principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO FLUCONAZOLO**

Nome chimico: 2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Struttura:



Formula molecolare:C13H12F2N6O

Peso molecolare:306.3 g/mol

CAS: [86386-73-4]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca, igroscopica

Solubilità :leggermente solubile in acqua, molto solubile in metanolo e solubile in acetone

Polimorfismo: fluconazolo mostra polimorfismo.

Il principio attivo Fluconazolo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in doppia busta di polietilene nera all’esterno posta all’interno difusti di polietilene. Il periodo di retest è stabilito in 24 mesi

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Fluconazolo TecniGen è disponibile in capsule contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 50 mg, 150 mg e 200 mg.

*Capsule da 50 mg*: capsule rigide n°3 con rivestimento giallo e nucleo bianco contenente polvere bianca o quasi bianca.

Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, amido di mais, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato.

Le capsule sono costituite da gelatina, titanio diossido e giallo di chinolina (E104).

*Capsule da 150 mg*: capsule rigide n°1 con rivestimento blu e nucleo rosa contenente polvere bianca o quasi bianca.

Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, amido di mais, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato.

Le capsule sono costituite da gelatina, titanio diossido, carmine indigo (E132) ed eritrosina (E127).

*Capsule da 200 mg*: capsule rigide n°0 con rivestimento bianco e nucleo contenente polvere bianca o quasi bianca.

Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, amido di mais, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato.

Le capsule sono costituite da gelatina, titanio diossido.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di dei coloranti (giallo di chinolina e carmine indigo e eritrosina) le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Gli eccipienti di originale animale sono il lattosio e la gelatina; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano e per la gelatina sono stati forniti certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Diflucan.

Sono stati forniti dati comparatici relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Fluconazolo TecniGen è confezionato in blister trasparente in PVC/ALU. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Fluconazolo TecniGen è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Fluconazolo TecniGen dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Fluconazolo TecniGen contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Diflucan è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Fluconazolo TecniGen è indicato negli adulti per il trattamento di:

* Meningite criptococcica.
* Coccidioidomicosi.
* Candidiasi invasiva.
* Candidiasi delle mucose, incluse candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candiduria e candidiasi mucocutanea cronica.
* Candidiasi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentale), nel caso in cui igiene dentale e trattamento topico siano insufficienti.
* Candidiasi vaginale, acuta o ricorrente, quando la terapia locale non è appropriata.
* Balanite da *Candida*, quando la terapia locale non è appropriata.
* Dermatomicosi, incluse *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris, tinea versicolor* e infezioni cutanee da *Candida*, quando sia indicata la terapia sistemica.
* *Tinea unguinium* (onicomicosi), quando altri trattamenti non siano considerati appropriati.

Fluconazolo TecniGen è indicato negli adulti per la profilassi di:

* Recidiva di meningite criptococcica in pazienti ad alto rischio di ricaduta.
* Recidiva di candidiasi orofaringea o esofagea in pazienti affetti da HIV ad alto rischio di presentare ricadute.
* Per ridurre l’incidenza della candidiasi vaginale ricorrente (4 o più episodi all’anno).
* Profilassi delle candidemie nei pazienti con neutropenia prolungata (es. pazienti con patologie ematologiche maligne sottoposti a chemioterapia o pazienti che ricevono trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche ).

Fluconazolo TecniGen è indicato nei neonati a termine, lattanti, infanti, bambini e adolescenti da 0 a 17 anni nel trattamento di:

* candidiasi delle mucose (orofaringee e esofagee),
* candidiasi invasive,
* meningite criptococcica

Fluconazolo TecniGen è indicato nei neonati a termine, lattanti, infanti, bambini e adolescenti da 0 a 17 anni nella profilassi di:

* candidiasi nei pazienti immunocompromessi,
* ricadute di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di recidiva.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di fluconazolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica del fluconazolo è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Fluconazolo TecniGen contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Diflucan.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Fluconazolo TecniGen e quelli del medicinale di riferimento Diflucan.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore (200 mg) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 24 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 14 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 168 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t,cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati negli studi. Tutti i soggetti sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio sono stati riportati 4 eventi avversi (3 mal di testa, 1 dolore addominale con nausea) come possibilmente correlati al trattamento. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **FLUCONAZOLO** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 5.3376 | 5.3067 | 103.14 | 99.07 - 107.39 |
| **AUC0-∞** | 5.4252 | 5.4227 | 100.25 | 95.57 - 105.17 |
| **Cmax** | 1.6114 | 1.5582 | 105.46 | 100.89 - 110.24 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Fluconazolo TecniGen sono ben conosciuti.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Fluconazolo Tecnigen.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipersensibilità al fluconazolo e ad altri composti azolici correlati  Interazioni con farmaci noti per prolungare l’intervallo QT e metabolizzati attraverso il CYP3A4 (cisapride, astemizolo, pimozide, chinidina,eritromicina)  Aumento dei livelli plasmatici della terfenadina  Epatotossicità  Reazioni cutenee (incluse gravi reazioni cutanee: Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)  Cardiotossicità dovuta alla somministrazione contemporanea di alofantrina |
| Rischi importanti potenziali | Riduzione della concentrazione plasmatica di fluconazolo quando associata a rifampicina  Interazione con medicinali metabolizzati dal CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19 con conseguente aumento della concentrazione plasmatica di: alfentanil, amitriptilina, nortriptilina, benzodiazepine, calcio-antagonisti, celecoxib, fentanil, immunosoppressori, metadone,FANS, fenitoina, rifabutina, saquinavir, sulfoniluree, teofillina, alcaloidi della vinca, voriconazolo, zidovudina, contraccettivi orali, ivacaftor, prednisone  Aumento del rischio di miopatia e rabdomiliosi in associazione con inibitori della HMG-CoA riduttasi  Aumento del tempo di protrombina in associazione ad anticoagulanti cumarinici (es. warfarin)  Aumento della bilirubina e della creatinina sierica in associazione con ciclofosfamide  Intolleranza al lattosio |
| Informazioni mancanti | Gravidanza ed allattamento  Popolazione pediatrica con insufficienza renale  popolazione pediatrica con candidiasi genitale  Uso per il trattamento della nella  Trattamento della criptococcosi di altri parti (es. cutanea e polmonare)  Trattamento delle micosi endemiche profonde – pazienti con insufficienza renale |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Fluconazolo TecniGen sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Fluconazolo TecniGen è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Fluconazolo TecniGen è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Fluconazolo TecniGen e il medicinale di riferimento Diflucan sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).