

ANNESS II

**Konkluzjonijiet u raġunijiet xjentifiċi għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott,
it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju generali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I)

Fluconazole hi sustanza li tagħmel parti mill-klassi kimika tad-derivattivi tat-triazole. Fluconazole speċifikament tinibixxi s-sinteżi ergosteroli fungali u l-enzima medjata taċ-ċitokromju mikotiku P-450. Fluconazole turi attività antifungali kontra l-ispeċi *Candida* l-aktar klinikament komuni. Fluconazole tessebixxi wkoll attività *in vitro* kontra l-ispeċi *Cryptococcus*. Fluconazole, azzolu tat-tielet generazzjoni, hija kkaratterizzata minn bijodisponibbiltà orali għolja, tqassim ferm mifruż fost il-fluwidi u t-tessuti tal-ġisem, eliminazzjoni mill-kliwi li jista' jitbassar, u amministrazzjoni darba kuljum. Il-karatteristika ta' solubbiltà tippermetti l-amministrazzjoni orali kif ukoll ġol-vini. Minhabba li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' fluconazole amministrata oralment u ġol-vini huma simili u minhabba li fluconazole għandha bijodisponibbiltà tajba, ir-riżultati miksba bid-dożaġġ orali huma applikabbli għall-formulazzjoni ġol-vini wkoll.

Fluconazole hija disponibbli għal użu orali fil-formulazzjoni kapsulari ta' 50 mg, 100 mg, 150 mg u ta' 200 mg, fil-formulazzjoni ta' xiropp ta' 5 mg/mL, u bħala trab ta' 50 mg jew 200 mg/5 mL għal sospensjoni orali b'rikostruzzjoni bil-formolazzjoni tal-ilma. Minhabba li l-kura ta' kandidjażi ġenitali teħtieġ doża waħda ta' 150 mg ta' fluconazole, preżentazzjoni konvenjenti li fiha kapsula waħda ta' 150 mg ta' fluconazole hija disponibbli f'xi Stati Membri (SMi) għall-indikazzjoni ta' kandidjażi ġenitali biss, b'mod aktar speċifika għall-kura ta' kandidjażi vaġinali akuta u balanite kandidali.

Fluconazole hi disponibbli wkoll għal użu ġol-vina (IV) fil-formulazzjoni ta' soluzzjoni salina ta' 2 mg/mL.

Barra minn hekk, fluconazole kienet disponibbli wkoll għal użu topikali fil-formulazzjoni ta' ġel ta' 0.5%. Din il-formulazzjoni kienet approvata biss fl-Italja u kienet indikata għall-kura ta' dermatomikozi minhabba dermatofiti, ħmira u moffa. Matul iż-żmien tal-evalwazzjoni tal-proċedura, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) volontarjament neħħa l-formulazzjoni ta' ġel mis-Suq Ewropew. Għaldaqstant, ir-riżultat ta' din il-proċedura ta' riferiment ma jinkludi l-ebda evalwazzjoni tal-formulazzjoni ta' ġel.

Diflucan gie inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħuda mill-Istati Membri dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodotti msemmija hawn fuq (u l-ismijiet assoċjati tiegħu), il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lis-Segretarjat tas-CHMP/EMA dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata sabiex jissolvew id-diverġenzi fost l-SPC awtorizzati fuq livell nazzjonali u għaldaqstant, sabiex jiġu armonizzati l-SPCs diverġenti tiegħu madwar l-Unjoni Ewropea.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kapsula ta' 50 mg, 100 mg, 150 mg u 200 mg, xiropp ta' 5 mg/mL, trab ta' 50 mg/5mL jew 200 mg/5 mL għal sospensjoni orali, soluzzjoni ta' 2 mg/mL għall-infużjoni.

Is-CHMP ivvaluta l-Fuljett ta' Tagħrif tal-prodott filwaqt li kkunsidra dawk nazzjonali attwali u l-għarfien xjentifiku eżistenti u ddiskuta l-indikazzjonijiet għal kull kundizzjoni medika individwali. L-użu profilattiku ta' Diflucan, bħala wieħed differenti mill-indikazzjonijiet ta' kura gie diskuss u ġġustifikat ukoll. Barra minn hekk, ġew iċċarati l-indikazzjonijiet pedjatriċi.

Fl-istudji kollha tal-kandidjażi mikosali, fluconazole kienet effikaċi u ekwivalenti jew superjuri għall-aġenti standard kemm fil-pazjenti adulti kif ukoll f'dawk pedjatriċi. B'mod generali, kienet ukoll

ittollerata tajjeb u ma kien hemm l-ebda bidla ta' sinifikat kliniku f'dozi li jaslu sa u jinkludu l-400 mg/kuljum. Ir-rizultati jappoġġaw lil fluconazole bħala kura xierqa għal kandidjaži mukożali, inkluż il-kandidjaži orofaringeali, esofagzli, il-kandidurja u l-kandidjaži mukokutanja kronika. Is-CHMP qabel li fluconazole għandha tiġi indikata għall-kura ta' kandidjaži atrofika orali kronika (uġiġħ fil-halq minhabba d-dentatura) jekk l-iġjene dentali jew jekk il-kura topikali ma jkunux biżżejjed.

L-indikazzjoni ta' prevenzjoni mir-rikaduta f'pazjenti immunokompromessi (HIV u kanċer) ġiet investigata. Inghataw diversi dożaggi differenti, 100 mg/kuljum, 200 mg/kuljum u 200 mg tliet darbiet/ġimġha. Fl-istudji kollha, fluconazole kienet effettiva daqs jew aktar mill-plaċebo fil-prevenzjoni ta' rikaduta klinika. F'pazjenti bil-kanċer kienet superjuri għall-plaċebo fil-prevenzjoni ta' rikaduta mikoloġika. Is-CHMP ikkonkluda li terapija kontinwa b'fluconazole b'100 mg/kuljum u terapija kontinwa u intermittenti b'200 mg/kuljum huma effettivi fil-prevenzjoni ta' rikaduta ta' kandidjaži orofaringali jew fl-esofagu f'pazjenti immunokompromessi u huma tollerati tajjeb. Is-CHMP jaqbel fuq is-seperazzjoni tal-kura mill-profilassi tar-rikaduta fil-Kandidjaži Orofaringali u fuq il-preżentazzjoni ta' pożoloġija għal din ir-raġuni.

L-infezzjoni kandidali fil-partijiet ġenitali tal-irġiel u n-nisa hija relattivament komuni u tirrispondi tajjeb għall-amministrazzjoni orali ta' fluconazole. Fluconazole hija approvata biex tikkura l-kandidjaži vulvovaginali akuta jew rikorrenti fin-nisa u l-balanite kandidali fl-irġiel. Fluconazole hija użata wkoll bħala terapija ta' manteniment (profilassi) għall-prevenzjoni tar-rikorrenza ta' kandidjaži vaginali. Terapija orali b'doża waħda b'fluconazole f'kandidjaži vaginali u f'balanite kandidali ilha għażla ta' kura għal madwar 30 sena. Il-provi huma bbażati fuq programm ta' provi kliniċi ta' tliet studji dwar il-kandidjaži vulvovaginali u wiehed dwar il-balanite kandidali. Barra minn hekk, il-profil farmakokinetiku ta' fluconazole jippermetti l-użu tagħha bħala sustanza unika minhabba l-half-life ta' eliminazzjoni mtawla tagħha ta' bejn wiehed u ieħor 36 siegħa u d-distribuzzjoni tagħha fit-tessuti u t-tnixxijiet vaginali, b'konċentrazzjonijiet oġġla mill-konċentrazzjoni inibitorja minima għal *C. albicans* persistenti għal tal-inqas 72 siegħa. Għaldaqstant, generalment, doża waħda ta' 150 mg ta' fluconazole tipprovdri trattament sikur u effettiv għall-kandidjaži vulvovaginali f'nisa adulti jew għall-balanite kandidali f'irġiel adulti. Is-CHMP ikkonkluda li fluconazole bl-attività tagħha kontra l-ispeċji *Candida* u l-farmakokinetiċi toffri alternattiva sikura, effettiva, u konvenjenti għal terapija topikali f'doża waħda kemm għall-vaginite kandidali kif ukoll għall-balanite kandidali fl-adulti kif ukoll għall-prevenzjoni ta' rikorrenza ta' kandidjaži vaginali. Is-CHMP aċċetta li d-dejta ppreżentata mill-MAH kienet sodisfaċenti għal dawn l-indikazzjonijiet.

Il-mikozi endemika għadha problema ewlenija fil-qasam tas-saħħa pubblika f'diversi pajjiżi u qed issir dejjem aktar frekwenti bil-firxa tal-infezzjoni tal-HIV. Il-kokkidjojdomikozi hi marda b'manifestazzjonijiet li jvarjaw. L-inċidenzi f'partijiet endemiċi ta' dawn l-infezzjonijiet fungali qed jiżdiedu u qed tikber il-popolazzjoni li qed tmur lejn ir-reġjuni endemiċi speċifiċi tagħha fl-Istati Uniti u fl-Amerika ta' Isfel. Il-kura bi Fluconazole hija effikaċi għal diversi mikozi profondi u dan huwa sostnut mid-dejta tal-provi kliniċi u rrakkomandat mil-linji gwida kliniċi. Is-CHMP ikkonkluda li fluconazole, f'dozi minn 400 mg sa 800 mg kuljum, hija kura primarja sikura u effettiva għall-kokkidjojdomikozi. Is-CHMP qabel ukoll li l-MAH ipprova biżżejjed dejta dwar l-effikaċja u s-sikurezza ta' fluconazole f'infezzjonijiet fungali invażivi (kriptokokkozi, kandidjaži invażivi) meta mqabbla ma' għażliet terapewtiċi oħra u uriet proporzjon ta' benefiċċju/riskju favorevoli. L-użu ta' fluconazole għall-indikazzjonijiet ta' hawn fuq huwa appoġġat ukoll mil-linji gwida tal-Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Għall-indikazzjonijiet ta'* parakokkidjojdomikozi, istoplasmozi, sporotrikozi limfokutanea, fejn sustanzi oħra ma kinux ra' suċċess jew mhumieks tollerati, is-CHMP dehrlu li d-dejta sottomessa dwar l-effikaċja ma kinetx adegwata. B'hekk dawn l-indikazzjonijiet ma għadhomx imsemmija aktar fis-sezzjoni 4.1 tal-SPC u żdiedet twissija fis-sezzjoni korrispondenti.

Id-dermatomikozi tinkludi t-Tinea pedis, it-Tinea corporis, it-Tinea cruris, it-Tinea versicolor, it-Tinea unguium (onikomikozi) u infezzjonijiet *Candida* tal-ġilda. L-użu ta' fluconazole għall-kura ta' infezzjonijiet fungali tal-ġilda ġiet eżaminata f'diversi studji komparattivi u oħrajn mhux komparattivi.

Dawn l-istudji wrew li fluconazole orali hija sustanza antimikotika effettiva u ttollerata tajjeb għal kontra t-Tinea corporis, it-Tinea cruris, it-Tinea pedis, it-Tinea versicolor u l-onikomikozi. Għat-Tinea unguinum (onikomikosi) ġie konkluż li fluconazole hija indikata biss meta s-sustanzi l-oħra ma jkunux meqjusin bħala xierqa. Is-CHMP qabel fuq il-formolazzjoni tal-kliem finali tal-indikazzjoni.

Il-meningite kriptokokkali hija kkawżata mill-fungus *Cryptococcus neoformans*. Għalkemm li *C. neoformans* normalment jinfetta l-persuni immunokompromessi, pazjenti mingħajr problemi ċari fis-sistema immuni jiżviluppaw il-kriptokokkozi wkoll. Fluconazole uriet effikaċja *in vitro* u *in vivo* kontra l-*Cryptococcus neoformans* u tipprovdi lit-tobba b'għażla għal kura li hija inqas tossika minn amphotericin B. Fluconazole ġiet stabbilita bħala terapija antifungali sikura u effettiva f'pazjenti b'saħħithom u immunokompromessi b'meningite kriptokokkali u hemm dejta klinika li tappoġġa lil fluconazole bħala kura għat-tfal u l-adulti. Is-CHMP aċċetta li d-dejta ta' appoġġ kienet biss għall-indikazzjoni ta' meningite kriptokokkali li ġiet implimentata fl-SPC u mhux fl-indikazzjoni ġenerali tal-kriptokokkozi.

Fluconazole uriet li hija sikura u effikaċi għall-kandidjaži invażiva. Fluconazole u amphotericin B ġew assoċjati ma' rati ta' rispons kliniku u sopravivenza simili fil-kura tal-kandidemja; madanakollu, episodji avversi relatati mat-trattament kienu aktar frekwenti bl-amphotericin B. Is-CHMP ikkonkluda li fluconazole huwa prodott mediċinali sikur u effettiv fil-profilassi jew fit-trattament għall-kandidjaži invażiva meta mqabbel ma' terapiji oħra. Din l-indikazzjoni ma tagħmilx aktar referenza għall-forom individwali ta' infezzjonijiet kandidali invażivi.

L-infezzjonijiet *Candida* invażivi saru kumplikazzjonijiet komuni u ta' theddida għall-hajja f'pazjenti bil-lewkimja, kanċer, malinni ematoloġiċi u pazjenti bi trapjant tal-mudullun. Pazjenti newtropeniċi huma partikolarment f'riskju għoli għall-kandidemja. Sustanzi antifungali qed jintużaw f'bosta ambjenti profilattiċi, iżda ftit studji biss evalwaw b'mod adegwat l-effikaċja tagħhom. L-applikazzjonijiet oriġinali għall-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali inkludew seba' studji kliniċi komparattivi li fihom, 755 pazjent irċievw fluconazole orali, 383 pazjent irċievw placebo u 374 pazjent irċievw sustanzi orali komparattivi. Il-maġġoranza tal-pazjenti bdew il-profilassi antifungali qabel ma għamlu perjodu ta' newtropenja indotta permezz ta' kemo- jew radjoterapija għal marda malinna jew trapjant tal-mudullun. Generalment, l-użu ta' fluconazole bħala aġent tal-profilassi għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali mill-vaċċini f'pazjenti newtropeniċi ġie stabbilit fl-applikazzjoni oriġinali.

Barra minn hekk, fluconazole ġiet stabbilita wkoll bħala kura standard għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet mill-vaċċini f'pazjenti newtropeniċi. Dan l-aħhar, l-Infectious Diseases Society of America (IDSA: Pappas et al 2009) ippubblikat gwida aġġornata għall-użu ta' aġenti antifungali inkluz l-indikazzjoni ta' prevenzjoni fejn fluconazole hija rrakkomandata għall-prevenzjoni. Is-CHMP qabel mad-dejta sottomessa u aċċetta li fluconazole hi effiċjenti għall-profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtropenja mtawla.

Użu Pedjatriku

Fl-2005-2006, saret valutazzjoni ta' proġett tal-UE dwar il-kondiviżjoni tax-xogħol ta' dejta Pedjatrika. Id-dejta farmakokinetika ġiet ivvalutata għal 113-il pazjent pedjatriku minn 5 studji; 2 studji ta' doża waħda, 2 studji ta' doži multipli, u studju fin-neonati prematuri. Dejta addizzjonali kienet disponibbli minn studju dwar l-użu kompassjonali (EU, 2006). It-test propost għall-farmokinetika fit-tfal hu l-formolazzjoni tal-kliem miftiehem matul il-proġett tal-UE dwar il-kondiviżjoni tax-xogħol.

Fluconazole hija effettiva bħala kura kontra infezzjonijiet fungali fl-adulti tul il-medda ta' doži rrakkomandati fl-SPCs nazzjonali (50-400 mg kuljum). Fil-popolazzjoni pedjatrika, fluconazole tintuża għall-kura ta' kandidjaži mukosali (orofaringali, fl-esofagu), kandidjaži sistemika u

infezzjonijiet kriptokokkali u l-prevenzjoni ta' infezzjoni fungali fi tfal immunokompromessi f'riskju wara kemjoterapija ċitotossika jew radjoterapija.

Kandidjaži mukosali (Orofaringali u fl-esofagu) fit-tfal

Il-kandidjaži orali akuta tista' tinstab f'sa 5% tat-trabi li jkunu għadhom kemm jitwieldu. Hija assoċjata l-aktar ma' indeboliment immunoloġiku sever minhabba d-dijabete mellitus, il-lewkimja, il-linfoma, il-malinni, in-newtropsenja u l-infezzjoni HIV fejn tidher bħala sintomu ta' progressjoni klinika lejn l-AIDS. L-użu ta' antibiotiċi b'firxa wiesgħa, kortikosteroidi, trattamenti ċitotossiċi, u kura bir-radjazzjoni huma fatturi predispożittivi wkoll. Kandidjaži orofaringali (OPC) għadha waħda mill-iktar infezzjonijiet opportunistiċi frekwenti (28% tat-tfal) fi tfal infettati bl-HIV matul il-perjodu tal-Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART), b'rata ta' inċidenza ta' 0.93 għal kull 100 sena tat-tfal.

Il-kandidjaži fl-esofagu hi primarjament assoċjata mal-infezzjoni HIV jew forom oħra ta' immunosuppressjoni fit-tfal. L-inċidenza ta' kandidjaži fl-esofagu hi ta' madwar 0.08 għal kull 100 tfal-snin wara l-introduzzjoni tal-HAART madwar is-sena 2001. Il-*Candida* fl-esofagu għadha tidher fi tfal li mhumiex jirrispondu għall-kura antiretrovirali. Il-fatturi ta' riskju għall-kandidjaži fl-esofagu fi tfal bl-infezzjoni HIV jinkludu numru baxx ta' CD4 (<100 ċellula/mm³), kwantità virali għolja, u newtropsenja (<500 ċellula/mm³). Terapija sistemika hi essenzjali għal marda fl-esofagu u għandha tkun mibdija empirikament fost tfal infettati bl-HIV li għandhom l-OPC u sintomi esofaġeali. Fil-parti l-kbira tal-pazjenti, is-sintomi għandhom jitleqq f'temp ta' granet wara l-bidu ta' terapija effettiva. Soluzzjonijiet orali jew IV ta' fluconazole, amministrati għal 14–21 ġurnata, huma ferm effettivi għall-kura tal-*Candida* fl-esofagu.

Is-CHMP qabel li d-dejta disponibbli hija biżżejjed għall-użu sikur u effikaċi ta' fluconazole għall-kura u l-prevenzjoni tal-kandidjaži mukosali (orofaringali u fl-esofagu) fit-tfal.

Kandidjaži invażiva fit-tfal

Kandidjaži disseminata mhijiex frekwenti fost it-tfal infettati bl-HIV, iżda l-*Candida* tista' tinxtered mill-esofagu partikolarment meta l-koinfezzjoni bil-vajrus tal-herpes simplex (HSV) jew iċ-ċitomegalovajrus (CMV) tkun preżenti. Il-kandidemja ssehh f'sa 12% tat-tfal infettati bl-HIV b'katiters venużi ċentrali kronikament impjantati għan-nutrizzjoni parentali totali jew għall-antibijotiċi ġol-vini. Fluconazole intużat biex tikkura infezzjonijiet ta' candida invażiva fit-tfal. Il-kura tal-kandidjaži invażiva tehtieg dozi oġhla ta' fluconazole minn dawk użati għall-marda mukokutanja. Inkella, jista' jiġi amministrat kors inizjali ta' terapija b'amphotericin B u mbagħad dan jiġi segwit bir-reqqa bit-tweqqi ta' kors ta' kura b'fluconazole. Fluconazole amministrata lil tfal f'dozi ta' 12 mg/Kg/kuljum tipprovdi espożizzjoni simili għal dożaġġ standard ta' 400 mg kuljum fl-adulti u dozi aktar għoljin mhumiex rakkomandati għat-tfal. Is-CHMP iqis li l-kura tal-kandidjaži invażiva fit-tfal hija murija biżżejjed.

Infezzjonijiet kriptokokkali fit-tfal

Il-kriptokokkozi hi infezzjoni opportunistika ta' definizzjoni għall-AIDS. Kundizzjonijiet oħra li huma ta' riskju akbar jinkludu ċerti linfomi (eż. il-linfoma ta' Hodgkin), sarkojdozi, u pazjenti fuq terapija ta' kortikosteroidi għal perjodu twil. L-infezzjonijiet kriptokokkali għandhom probabbiltà akbar li jsehhu f'assoċjazzjoni mal-marda tal-HIV, madanakollu, l-infezzjonijiet kriptokokkali huma ferm inqas frekwenti fost tfal infettati bl-HIV milli fost l-adulti. Fluconazole tintuża biex tikkura pazjenti pedjatriċi b'madra kriptokokkali. Fir-rigward tal-indikazzjoni għall-adulti, is-CHMP qabel li hemm provi biżżejjed għall-indikazzjoni tal-kura kif ukoll għall-prevenzjoni ta' rikaduta tal-meningite kriptokokkali fit-tfal.

Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali fi tfal immunokompromessi

Id-dejta li tappoġġa l-indikazzjoni għall-prevenzjoni ta' fluconazole ta' infezzjoni fungali f'pazjenti immunokompromessi fid-Dossier ta' Reġistrazzjoni Internazzjonali (1993) pedjatriku giet minn tliet studji fit-tfal; studju minnhom iddetermina l-effikaċja ta' fluconazole meta mqabbel ma kura b'nystatin wahidha, studju minnhom kontra l-polieni orali (nystatin jew amphotericin B) u t-tielet studju kontra ketoconazole. Fluconazole, amministrata f'dożi ta' 1 mg/Kg/kuljum u 3 mg/Kg/kuljum kienet aktar effettiva mill-kumparatur attiv fil-prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali. Id-doża ta' fluconazole rakkomandata għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali fl-adulti hi 50-400 mg u l-użu tal-algoritmu ta' hawn fuq jirriżulta f'doża rakkomandata ta' 3-12 mg/Kg għat-tfal. Is-CHMP qabel li fluconazole hi indikata fil-profilassi ta' infezzjonijiet kandidali fi tfal immunokompromessi.

Finalment u bħala konklużjoni, is-CHMP adotta s-settijiet ta' indikazzjonijiet li ġejjin għal Diflucan u l-isimijiet assoċjati għal kapsuli (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), soluzzjoni għall-infużjoni (IV), xiropp, trab għal sospensjoni orali.

Diflucan (fluconazole) huwa indikat fl-infezzjonijiet fungali li ġejjin (ara s-sezzjoni 5.1).

Diflucan huwa indikat fl-adulti għall-kura ta':

- *Meningite kriptokokkali (ara s-sezzjoni 4.4).*
- *Kokkidjojdomykozi (ara s-sezzjoni 4.4).*
- *Kandidjaži invażiva.*
- *Kandidjaži mukosali, inkluż kandidjaži orofaringeali, kandidjaži esofageali, kandidurja u kandidjaži mukokutanja kronika.*
- *Kandidjaži atrofika orali kronika (uġiġħ fil-halq minhabba d-dentatura) jekk l-iġjene dentali jew it-trattament topikali mhumiex biżżejjed.*
- *Kandidjaži vaġinali, akuta jew rikorrenti; meta t-terapija lokali mhijiex xierqa.*
- *Balanite kandidali meta t-terapija lokali mhijiex xierqa.*
- *Dermatomikozi li tinkludi tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor u infezzjonijiet ta' kandida tal-gilda meta tkun indikata terapija sistemika.*
- *Tinea inguinum (onikomikozi) meta sustanzi oħra mhumiex ikkunsidrati bħala xierqa.*

Diflucan huwa indikat fl-adulti għall-profilassi ta':

- *Rikaduta ta' meningite kriptokokkali f'pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza.*
- *Rikaduta ta' kandidjaži orofaringeali jew esofageali f'pazjenti infettati bl-HIV li huma f'riskju għoli li jesperjenzaw rikaduta.*
- *Għat-maqgis tal-inċidenza ta' rikorrenza tal-kandidjaži vaġinali (4 episodji jew aktar fis-sena).*
- *Profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti b'newtopenja mtawwla (bħal pazjenti b'malinni ematologiċi li jkunu qegħdin jirċievu l-kemoterapija jew pazjenti li jkunu qed jirċievu Trapjant ta' Ċelloli Staminali Ematopojetiċi (ara s-sezzjoni 5.1)).*

Diflucan huwa indikat fi trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, trabi, tfal iżġar, tfal, u adoloxxenti ta' bejn 0 u 17-il sena:

Diflucan jintuża għall-kura tal-kandidjaži mukosali (orofaringeali jew esofageali), kandidjaži invażiva, meningite kriptokokkali u l-profilassi ta' infezzjonijiet kandidali f'pazjenti immunokompromessi. Diflucan jista' jintuża bħala terapija ta' manteniment biex jipprevjeni r-rikaduta tal-meningite kriptokokkali fi tfal b'riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 4.4). It-terapija tista' tkun istitwita qabel ma jkunu magħrufin ir-riżultati tal-kulturi u studji tal-laboratorji oħrajn; madankollu, meta dawn ir-riżultati jsiru disponibbli, it-terapija anti-infettiva għandha tiġi aġġustata skonthom.

Ghandha tinghata kunsiderazzjoni għall-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq tal-antifungali.

Ghad-doża ta' 150 mg, fi preżentazzjoni ta' kapsula wahda

L-indikazzjoni tal-kandidjaži ġenitali u aktar speċifikament il-kandidjaži vulvovaginali fin-nisa adulti u l-balanite kandidali fl-irġiel adulti giet awtorizzata f'xi SM għad-doża ta' 150 mg, fi preżentazzjoni ta' kapsula wahda minhabba l-konvenjenza tal-kura b'doża wahda. Is-CHMP aċċetta li d-dejta pprezentata mill-MAH kienet sodisfaċenti għal dawn l-indikazzjonijiet. Madankollu, minhabba li l-kura tal-ewwel linja għal din il-kandidjaži hija l-applikazzjoni topika, il-preżentazzjoni ta' kapsula wahda ta' 150 mg hija indikata speċifikament għall-indikazzjonijiet ta' kandidjaži ġenitali ta' hawn fuq fl-adulti meta t-terapija lokali ma tkunx xierqa.

Għall-preżentazzjoni ta' kapsula wahda ta' 150 mg, kien hemm qbil mis-CHMP dwar is-sezzjoni 4.1 tal-SPC kif ġej:

Diflucan (fluconazole) huwa indikat fl-infezzjonijiet fungali fl-adulti li ġejjin (ara s-sezzjoni 5.1):

- *Kandidjaži vaginali akuta meta t-terapija lokali ma tkunx xierqa.*
- *Balanite kandidali meta t-terapija lokali ma tkunx xierqa.*

It-terapija tista' tkun istitwita qabel ma jkunu magħrufin ir-riżultati tal-kulturi u tal-istudji tal-laboratorju oħrajn; madankollu, meta dawn ir-riżultati jsiru disponibbli, it-terapija anti-infettiva għandha tiġi aġġustata skonthom.

Ghandha tinghata kunsiderazzjoni għall-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq tal-antifungali.

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Fl-Istati Membri kien hemm differenzi fil-pożoloġija ta' diversi infezzjonijiet, eż. għal infezzjonijiet ta' candida mukosali individwali. L-istess sitwazzjoni dehret għall-kriptokokkozi/għall-prevenzjoni tal-infezzjonijiet kriptokokkali, għall-kandidjaži invażiva jew għall-kandidjaži vaginali. Kien hemm differenzi wkoll fil-formolazzjoni tal-kliem tar-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għall-adoloxxenti u t-tfal fir-rigward tal-indikazzjonijiet kollha.

Sabiex tkun armonizzata l-pożoloġija, il-MAH intalab jinkludi tabella bid-doži rakkomandati dwar kull indikazzjoni u li jiddistingwi bejn il-kura u l-prevenzjoni fis-sezzjoni tal-pożoloġija. Minhabba li l-assorbiment orali huwa rapidu u kważi tlesta, id-doži ta' fluconazole rakkomandati għall-kura u/jew il-profilassi tal-indikazzjonijiet differenti huma l-istess għall-amministrazzjoni orali (kapsuli, sospensjoni orali u xirop) u IV. Abbażi tad-dejta sottomessa, is-CHMP qabel dwar ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal kull indikazzjoni.

Il-popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku ta' fluconazole fit-tfal għandu relazzjoni mifhuma tajjeb ma' dik fl-adulti meta l-volum tad-distribuzzjoni u t-tnehhija jittiehdu f'kunsiderazzjoni. Dan jirriżulta f'ippjanar ta' dożaġġ fit-tfal li hu ekwivalenti għal dak fl-adulti. Doži ta' 3 mg/Kg fit-tfal urew li huma effettivi kontra infezzjonijiet fungali fi tfal immunokompromessi u wkoll għall-kura ta' pazjenti pedjatriċi b'infezzjonijiet fungali serji, bħall-meningite kriptokokkali.

Is-CHMP innota li l-pożoloġija tal-adoloxxenti tnehhiet; l-ebda SPC nazzjonali ma ddeskriva l-pożoloġija għal dan il-grupp ta' età. Wara kwistjonijiet imqajma mis-CHMP, il-MAH ipprova pożoloġija għal dan il-grupp ta' età speċifiku ibbażata fuq il-“Linja gwida dwar ir-rwol ta' farmakokinetiċi fl-izvilupp ta' prodott mediċinali fil-popolazzjoni pedjatrika, 2006.”

Barra minn hekk, is-CHMP hu tal-fehma li s-sigurtà u l-effikaċja għall-indikazzjoni ta' kandidjażi ġenitali ma ġewx stabbiliti fil-popolazzjoni pedjatrika minhabba li d-dejta disponibbli kollha fit-tfal u l-adoloxxenti ġejja minn studji dwar indikazzjonijiet oħra minflok dwar il-kandidjażi ġenitali. Madankollu, f'każi rari hafna, il-kurafl-adoloxxenti hija imperattiva (jigifieri l-ebda għażla ta' kura oħra (b'mod partikolari dik lokali), ma hija xierqa) u dawn il-każi ma għandhomx jiġu kompletament esklużi mill-kura. B'hekk, il-verżjoni finali tal-formulazzjoni fis-sezzjoni 4.2 tal-SPC dwar din l-indikazzjoni, tirrefletti d-diskussjoni tas-CHMP fil-formulazzjonijiet kollha, inkluż il-preżentazzjoni ta' kapsula wahda ta' 150 mg.

Fit-test finali approvat tas-sezzjoni 4.2 tal-SPC, id-dożi fil-popolazzjoni pedjatrika nqasmu fi gruppi tal-etajiet ta' Trabi, tfal żgħar u tfal (28 ġurnata sa 11-il sena), aduloxxenti (12-il sena sa 17-il sena) u trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom (età minn 0 sa 27 jum).

Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Hemm differenzi bejn l-Istati Membri kollha dwar il-paragrafi individwali f'din is-sezzjoni. B'mod ġenerali, ġie kkunsidrat il-Profil tas-Sigurtà Ewlieni, datat it-2 ta' April 2009.

Żdiedu t-twissija dwar it-tinea capitis u l-fatt li ma għandux jintuża fuq it-tfal.

Dwar il-kriptokokkożi, il-provi għall-effikaċja ta' fluconazole fil-kura tal-kriptokokkożi ta' postijiet oħra (eż. kriptokokkożi pulmonari u tal-ġilda) huma limitati.

Fil-każ ta' mikozi endemika fonda, il-provi għall-effikaċja ta' fluconazole fil-kura ta' forom oħra ta' mikozi endemika bħall-*parakokkidjojomikozi*, *is-sporotrikozi limfokutanea* u l-*istoplasmozi* kienu limitati u ma għandhomx imsemmija fis-sezzjoni 4.1 tal-PI. B'hekk żdiedet twissija ma' din is-sezzjoni.

Għal pazjenti b'indeboliment renali żdiedet twissija bi kross-referenza għas-sezzjoni 4.2 tal-pożoloġija f'din il-popolazzjoni tal-pazjenti.

It-twissija dwar l-effett fuq is-sistema kardjovaskulari u l-assocjazzjoni ma' prolungament tal-intervall QT fuq l-elettrokardjogramma ssahhu. Il-koamministrazzjoni ta' prodotti mediċinali oħra magħrufa għall-prolungament tal-intervall QT u li huma metabolizzati permezz taċ-ċitokromju P450 (CYP) 3A4 huma kontroindikati. Barra minn hekk, inghatat prova li halofantrine jtaqwal l-intervall QTc fid-doża terapewtika rakkomandata u huwa substrat ta' CYP3A4. Għaldaqstant, l-użu konkomittanti ta' fluconazole u halofantrine mhuwiex rakkomandat. Informazzjoni aktar estensiva żdiedet fis-sezzjoni 4.5 tal-SPC.

Żdiedet twissija dwar ir-reazzjonijiet ta' ipersensittività kif ukoll għal azzoli oħrajn.

Minhabba li fluconazole hi inibitur qawwi ta' CYP2C9 u inibitur moderat ta' CYP3A4 u fluconazole hi wkoll inibitur ta' CYP2C19, il-pazjenti kkurati li huma kkurati b'mod konkomittanti ma' prodotti mediċinali b'tieqa terapewtika dejqa metabolizzati permezz ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4, għandhom jiġu sorveljati.

Il-bidliet kollha ta' hawn fuq ġew aċċettati mis-CHMP u japplikaw għall-formulazzjonijiet kollha.

Sezzjoni 4.5 – Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Is-CHMP ikkunsidra l-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni. L-inklużjoni ta' sustanzi li għalihom huma magħrufa l-involviment ta' CYP 3A4 u l-effetti negattivi ta' addittivi fuq il-prolungament tal-intervall QT (bħal halofantrine, midazolam u triazolam) hija ġġustifikata.

Ġiet emendata l-inklużjoni tal-formolazzjoni tal-kliem fuq l-interazzjoni ta' itraconazole (triazole ieħor) fil-PI ta' saquinavir u tqiesu l-bidliet reċenti fit-tikketta għal saquinavir (kontraindikazzjoni għall-amministrazzjoni konkomittanti ma' mediċini oħrajn li jtawwlu l-intervall QTc). B'hekk l-użu konkomittanti ta' fluconazole ma' saquinavir ġie kontroindikat bix-xieraq bi kross-referenza għas-sezzjoni 4.3 tal-PI. B'hekk, l-użu konkomittanti ta' fluconazole ma' saquinavir ġie kontroindikat bi kross-referenza għas-sezzjoni 4.3 tal-PI. Il-bidliet kollha ta' hawn fuq ġew aċċettati mis-CHMP u japplikaw għall-formulazzjonijiet kollha.

Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa

Is-CHMP ikkunsidra l-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni, applikabbli għall-formulazzjonijiet kollha ta' Diflucan. Il-Profil tas-Sigurtà Ewlieni ġie kkunsidrat matul l-armonizzazzjoni tar-reazzjonijiet avversi elenkati bejn l-SPCs nazzjonali ta' Diflucan. It-test ġenerali tal-klassifikazzjoni tal-frekwenzi, u r-reazzjoni avversa miksuba minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew iċċarati, u l-frekwenza tan-numru ta' avvenimenti ġiet riveduta. Il-metodu u l-approċċ statistiku flimkien mad-dejta pprovduta ġew riveduti u s-CHMP qies il-frekwenza stmata bħala waħda xierqa.

Sezzjoni 5.1 – Karatteristiċi farmakodinamiċi

Din is-sezzjoni ġiet ristrutturata parzjalment skont il-linji-gwida. Ġew implimentati subintestaturi bħall-Mekkaniżmu ta' azzjoni, Ir-relazzjoni PK/PD, Il-Mekkaniżmu(i) tar-reżistenza u l-Breakpoints (skont il-Kumitat Ewropew dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibilità Antimikrobika - EUCAST).

Sezzjonijiet oħra tal-SPC

Il-MAH intalab jevalwa s-sezzjonijiet l-oħrajn kollha tal-SPC approvat fuq livell nazzjonali u biex jissuggerixxi bidliet xierqa fit-test fejn hemm divergenzi. Barra minn hekk żbalji tipografiċi minuri ġew ikkoreġuti. Dawn il-bidliet kollha ġew aċċettati mis-CHMP.

Fuljett ta' Tagħrif

Wara l-bidliet kollha fl-SPC, hemm bosta bidliet korrispondenti għall-Fuljett ta' Tagħrif, wara li l-bidliet ġew implimentati u twettaq Test tal-Leġġibiltà li ġie sottomess u vvalutat matul il-proċedura ta' riferiment. Il-formolazzjoni tal-kliem finali tal-Fuljett ta' Tagħrif ġiet adottata mis-CHMP.

KWALITÀ – MODULU 3

Il-MAH issottometta proposta għall-armonizzazzjoni tal-modulu tal-Kwalità. L-informazzjoni dwar l-iżvilupp, il-manifattura u l-kontroll ta' kapsuli, trab għal sospensjoni orali, xiropp u soluzzjoni għall-infużjoni ġiet ipprezentata b'mod sodisfaċenti. Ir-riżultati tat-testijiet mwettqa jindikaw konsistenza sodisfaċenti u uniformità fil-karatteristiċi importanti tal-kwalità tal-prodott, u min-naħa tagħhom dawn wasslu għall-konkluzjoni li l-prodotti għandu jkollhom prestazzjoni sodisfaċenti u uniformi fil-klinika.

Fuq il-bażi tar-revizjoni tad-dejta, is-CHMP adotta Modulu 3 armonizzat.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

Bħala konklużjoni, fuq il-bażi tal-evalwazzjoni tal-proposta u t-tweġibiet tal-MAH u wara d-diskussjonijiet tal-kumitat, is-CHMP adotta settijiet armonizzati ta' dokumenti ta' Informazzjoni dwar il-Prodott għall-preżentazzjonijiet varji ta' Diflucan u l-ismijiet assoċjati, billi kkunsidra l-għamliet farmaċewtiċi. B'mod partikolari, ġew armonizzati l-indikazzjonijiet u r-rakkomandazzjonijiet tal-pożoloġija assoċjati tagħhom. Il-Modulu 3 armonizzat ġie adottat ukoll. Abbażi ta' dan li ntqal hawn fuq, is-CHMP jikkunsidra li l-proporzjon ta' benefiċċju/riskju ta' Diflucan u l-ismijiet assoċjati huwa wiehed favorevoli u li d-dokumenti armonizzati ta' Informazzjoni dwar il-Prodott huma approvabbli.

Billi

- l-ambitu tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ġew evalwati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq, li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Diflucan u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).