

ANEXO II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Diflucan y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

El fluconazol es una sustancia perteneciente al grupo de los derivados triazólicos. Inhibe específicamente la síntesis fúngica de ergosterol y las enzimas micóticas mediadas por el citocromo P-450. Exhibe actividad antifúngica frente a la mayoría de las especies de *Candida* encontradas con más frecuencia en la práctica clínica. Exhibe también actividad *in vitro* frente a especies de *Cryptococcus*. Este azol de tercera generación presenta una elevada biodisponibilidad oral, una distribución generalizada en los fluidos y tejidos corporales y un aclaramiento renal predecible, lo que hace posible su administración en una sola toma diaria. La solubilidad que le caracteriza permite su administración por vía oral y también intravenosa. Puesto que las propiedades farmacocinéticas del fluconazol administrado por vía oral e intravenosa son similares y se trata de un compuesto con una elevada biodisponibilidad, los resultados obtenidos con la administración por vía oral son también aplicables a la formulación intravenosa.

El fluconazol está disponible para uso oral en forma de cápsulas de 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg, en forma de jarabe 5 mg/ml y en forma de polvo para suspensión oral 50 mg o 200 mg/5 ml para su reconstitución con agua. El tratamiento de la candidiasis genital requiere una dosis única de 150 mg de fluconazol, por lo que en algunos Estados miembros se comercializa una cómoda presentación con una única cápsula de 150 mg de fluconazol, exclusivamente para la indicación de candidiasis genital y, más concretamente, para el tratamiento de la candidiasis vaginal aguda y la balanitis por *Candida*.

Asimismo, el fluconazol está disponible para uso intravenoso (IV) en forma de solución salina de 2 mg/ml.

Durante un tiempo, el fluconazol estuvo también disponible para uso tópico en forma de gel 0,5 %. Esta formulación se aprobó únicamente en Italia para la indicación del tratamiento de las dermatomycosis causadas por dermatofitos, levaduras y mohos. Durante el período de evaluación del procedimiento, el titular de la autorización de comercialización (TAC) retiró voluntariamente la formulación de gel del mercado europeo. Así pues, el resultado de este procedimiento de arbitraje no incluye una evaluación de la formulación de gel.

Diflucan ha sido incluido en la lista de productos para la armonización del resumen de las características del producto (RCP) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones. A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización de los productos mencionados (y sus nombres asociados), la Comisión Europea notificó al CHMP/Secretaría de la EMA una solicitud oficial de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones con el fin de resolver las divergencias entre los RCP autorizados en cada país y armonizar así dichos RCP divergentes en toda la UE.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Cápsulas 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; jarabe 5 mg/ml, polvo para suspensión oral 50 mg/5 ml o 200 mg/5 ml, solución para perfusión 2 mg/ml

El CHMP evaluó la ficha técnica del producto teniendo en cuenta las fichas nacionales y los conocimientos científicos actuales y evaluó las indicaciones para cada uno de los distintos procesos.

Asimismo, evaluó y justificó el uso profiláctico de Diflucan, diferenciándolo de las indicaciones terapéuticas. Hizo, además, algunas aclaraciones sobre las indicaciones pediátricas.

En todos los estudios de las candidiasis de las mucosas, el fluconazol fue eficaz y equivalente o superior a otros medicamentos utilizados habitualmente tanto en pacientes adultos como pediátricos. Mostró también, en general, una buena tolerancia, sin cambios en la relevancia clínica con dosis de hasta 400 mg/día. Los resultados apoyan el uso de fluconazol como un tratamiento adecuado para las candidiasis de las mucosas, incluidas candidiasis orofaríngeas, candidiasis esofágicas, candiduria y candidiasis mucocutáneas crónicas. El CHMP se mostró de acuerdo en que el fluconazol está indicado para el tratamiento de la candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico son insuficientes.

Se investigó la indicación de prevención de recidivas en pacientes inmunocomprometidos (VIH y cáncer). Se emplearon diferentes pautas posológicas: 100 mg/día, 200 mg/día y 200 mg tres veces a la semana. En todos los estudios, el fluconazol fue igual o más eficaz que el placebo para la prevención de recidivas clínicas. En los pacientes con cáncer, demostró ser superior al placebo en la prevención de las recaídas micológicas. El CHMP concluyó que el tratamiento continuado con 100 mg/día de fluconazol y el tratamiento continuado o intermitente con 200 mg/día de fluconazol son eficaces para la prevención de recaídas de candidiasis orofaríngeas o esofágicas en pacientes inmunocomprometidos y se toleran bien. El CHMP se mostró de acuerdo en separar el tratamiento de la profilaxis de las recidivas en las candidiasis orofaríngeas y presentar la posología en consecuencia.

La infección por *Candida* de zonas genitales masculinas y femeninas es relativamente frecuente y responde bien a la administración oral de fluconazol. El fluconazol está ya aprobado para el tratamiento de la candidiasis vaginal aguda o recurrente en mujeres y la balanitis por *Candida* en hombres. El fluconazol se utiliza también como tratamiento de mantenimiento (profilaxis) para la prevención de la recurrencia de candidiasis vaginal. La administración de una dosis única de fluconazol por vía oral para el tratamiento de la candidiasis vaginal y la balanitis por *Candida* ha es una opción terapéutica utilizada desde hace ya casi 30 años. Los datos que demuestran su eficacia proceden de un programa de ensayos clínicos que incluyó tres estudios en la candidiasis vulvovaginal y uno en la balanitis por *Candida*. Además, el perfil farmacocinético del fluconazol permite utilizarlo como agente único gracias a su prolongada semivida de eliminación de aproximadamente 36 horas y su distribución en los tejidos y secreciones vaginales, donde persiste durante al menos 72 horas en concentraciones superiores a la concentración inhibitoria mínima para *C. albicans*. Resumiendo, por tanto, una dosis única de 150 mg de fluconazol proporciona un tratamiento seguro y eficaz para la candidiasis vulvovaginal en mujeres adultas o para la balanitis por *Candida* en varones adultos. El CHMP concluyó que el fluconazol exhibe actividad frente a las especies de *Candida* y una farmacocinética que le convierten en una alternativa segura, eficaz y cómoda al tratamiento tópico, con una dosis única, tanto para la vaginitis por *Candida* como para la balinitis por *Candida* en adultos, así como para la prevención de la recurrencia de candidiasis vaginal. El CHMP consideró que los datos presentados por el TAC eran satisfactorios para estas indicaciones.

Las micosis endémicas siguen siendo un problema importante de salud pública en algunos países y se están haciendo cada vez más frecuentes con la propagación de la infección por el VIH. La coccidioidomicosis es una enfermedad con manifestaciones proteicas. Las incidencias en las zonas endémicas de estas infecciones fúngicas están aumentando y la población que viaja a zonas endémicas en los Estados Unidos y América del Sur está también aumentando. El tratamiento con fluconazol es eficaz frente a algunas micosis profundas y se apoya en datos obtenidos de estudios clínicos, así como en las recomendaciones de las directrices clínicas. El CHMP concluyó que el fluconazol, en dosis de entre 400 mg y 800 mg al día, es un tratamiento de primera línea seguro y eficaz para la coccidioidomicosis. El CHMP consideró asimismo que el TAC había presentado datos suficientes sobre la eficacia y la seguridad del fluconazol en las infecciones fúngicas invasivas (criptococosis, candidiasis invasivas), en comparación con otras opciones terapéuticas, y que mostraba una relación favorable entre beneficio y riesgo. El uso de fluconazol para las anteriores indicaciones está también

respaldado por las directrices de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA). Para las indicaciones de paracoccidioidomicosis, histoplasmosis y esporotricosis linfocutánea, en las que otros medicamentos han fracasado o no se han tolerado, el CHMP consideró que los datos presentados sobre la eficacia no eran suficientes. En consecuencia, estas indicaciones no figuran ya en la sección 4.1 del RCP y se ha añadido una advertencia en la sección correspondiente.

Las dermatomicosis incluyen infecciones tales como Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguinum (onicomicosis) e infecciones dérmicas por *Candida*. El uso de fluconazol para el tratamiento de las infecciones fúngicas de la piel ha sido objeto de varios estudios comparativos y no comparativos. Esos estudios demostraron que el fluconazol oral es un antimicótico eficaz y bien tolerado frente a Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea versicolor y onicomicosis. Para Tinea unguinum (onicomicosis), el fluconazol está indicado solo cuando otros fármacos no se consideran adecuados. El CHMP se mostró de acuerdo con el texto final de la indicación.

La meningitis criptocócica está causada por el hongo *Cryptococcus neoformans*. Aunque *C. neoformans* infecta normalmente a personas inmunocomprometidas, algunos pacientes sin problemas aparentes del sistema inmunológico presentan también criptococosis. Se ha demostrado la eficacia del fluconazol *in vitro* e *in vivo* frente a *Cryptococcus neoformans*, lo que proporciona a los médicos una alternativa terapéutica menos tóxica que la amfotericina B. El fluconazol se ha establecido como un tratamiento antifúngico seguro y eficaz en pacientes sanos e inmunocomprometidos con meningitis criptocócica y hay datos clínicos que apoyan el uso terapéutico del fluconazol en niños y adultos. El CHMP concluyó que los datos presentados respaldaban únicamente la indicación de meningitis criptocócica que ya figura en el RCP, pero no la indicación general de criptococosis.

Se ha demostrado que el fluconazol es seguro y eficaz para la candidiasis invasiva. El fluconazol y la amfotericina B se asocian a unas tasas similares de respuesta clínica y de supervivencia en el tratamiento de la candidemia; sin embargo, los acontecimientos adversos relacionados con la medicación son más frecuentes con la amfotericina B. El CHMP concluyó que el fluconazol es un medicamento seguro y eficaz para la prevención o el tratamiento de la candidiasis invasiva en comparación con otros tratamientos. Esta indicación no hace ninguna otra referencia a formas individuales de infecciones invasivas por *Candida*.

Este tipo de infecciones se han convertido en complicaciones frecuentes y potencialmente mortales en pacientes con leucemia, cáncer, neoplasias hematológicas y pacientes con trasplante de médula ósea. Los pacientes neutropénicos tienen un riesgo especialmente alto de candidemia. Los antifúngicos se están utilizando en numerosos contextos profilácticos, pero son pocos los estudios que han evaluado adecuadamente su eficacia. Las solicitudes originales para la indicación de prevención de infecciones fúngicas incluyeron siete estudios clínicos comparativos realizados en 755 pacientes que recibieron fluconazol oral, 383 pacientes que recibieron placebo y 374 pacientes que recibieron fármacos de comparación por vía oral. La mayoría de los pacientes iniciaron un tratamiento de profilaxis antifúngica antes de someterse a un período de neutropenia inducida por quimioterapia o radioterapia para la enfermedad cancerosa o después de un trasplante de médula ósea. En conjunto, el uso de fluconazol como agente profiláctico para la prevención de recaídas de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos ya quedó establecido en la solicitud original.

Además, el fluconazol se ha convertido en un tratamiento habitual para la prevención de infecciones recurrentes en pacientes neutropénicos. Recientemente, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA: Pappas y cols., 2009) publicó una directriz actualizada sobre el uso de antifúngicos en la que se recomienda el uso de fluconazol para la indicación de prevención. El CHMP se mostró de acuerdo con los datos presentados y aceptó que el fluconazol es eficiente para la prevención de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada.

Uso pediátrico

En 2005-2006 se llevó a cabo un proyecto conjunto en la UE para evaluar los datos pediátricos. Se analizaron los datos farmacocinéticos de 113 pacientes pediátricos que habían participado en 5 estudios; 2 estudios de dosis únicas, 2 estudios de dosis repetidas y un estudio en neonatos prematuros. Se evaluaron también los datos de un estudio de uso compasivo (UE, 2006). El texto propuesto para la farmacocinética en niños es el que se acordó en ese proyecto conjunto de la UE.

El fluconazol es un tratamiento eficaz frente a las infecciones fúngicas en adultos dentro del intervalo de dosis recomendado en los RCP nacionales (50-400 mg diarios). En la población pediátrica, se utiliza para el tratamiento de las candidiasis de las mucosas (orofaríngeas, esofágicas), las candidiasis sistémicas y las infecciones criptocócicas, así como para la prevención de infecciones fúngicas en niños inmunocomprometidos en situación de elevado riesgo después de recibir quimioterapia citotóxica o radioterapia.

Candidiasis de las mucosas (orofaríngeas y esofágicas) en niños

La candidiasis oral aguda puede afectar hasta al 5 % de los recién nacidos. Casi siempre se asocia a deficiencia inmunológica grave causada por diabetes mellitus, leucemia, linfoma, neoplasia, neutropenia e infección por VIH, siendo un factor predictivo de la progresión clínica a SIDA. El uso de antibióticos de amplio espectro, corticosteroides, fármacos citotóxicos y radioterapia son también factores que predisponen a la infección. La candidiasis orofaríngea (COF) sigue siendo una de las infecciones oportunistas más frecuentes en niños infectados por el VIH durante la era de la terapia antirretroviral de alta actividad (TARAA) (28 % de los niños), con una tasa de incidencia de 0,93 por 100 niños-años.

La candidiasis esofaríngea se asocia principalmente a infección por el VIH o a otras formas de inmunodepresión en niños. La incidencia de candidiasis esofágica se aproxima a 0,08 por 100 niños-años tras la introducción de la TARAA en torno al año 2001. Se siguen dando casos de esofagitis por *Candida* en niños que no responden al tratamiento antirretroviral. Los factores de riesgo para la candidiasis esofágica en niños con infección por el VIH son un bajo recuento de CD4 (< 100 células/mm³), una elevada carga viral y neutropenia (< 500 células/mm³). El tratamiento sistémico es esencial para la enfermedad esofágica y debe iniciarse de forma empírica en los niños infectados por el VIH que presenten COF y síntomas esofágicos. En la mayoría de los pacientes, los síntomas deben remitir unos días después de instaurar un tratamiento eficaz. Las soluciones orales o intravenosas de fluconazol, administradas durante 14-21 días, son altamente eficaces para el tratamiento de la esofagitis por *Candida*.

El CHMP se mostró de acuerdo en que los datos disponibles son suficientes para demostrar el uso seguro y eficaz de fluconazol para el tratamiento y la prevención de candidiasis de las mucosas (orofaríngeas y esofágicas) en niños.

Candidiasis invasiva en niños

La candidiasis diseminada es poco frecuente entre los niños infectados por el VIH, pero *Candida* puede propagarse desde el esófago, especialmente cuando hay coinfección por el virus del herpes simplex (VHS) o por el citomegalovirus (CMV). La candidemia afecta hasta al 12 % de los niños infectados por el VIH con catéteres venosos centrales implantados de forma crónica para alimentación parenteral total o para la administración de antibióticos por vía intravenosa. El fluconazol se ha utilizado para el tratamiento de infecciones invasivas por *Candida* en niños. El tratamiento de las candidiasis invasivas requiere dosis de fluconazol más altas que las usadas para la enfermedad mucocutánea. Alternativamente, se puede administrar un ciclo inicial de tratamiento con amfotericina B, seguido con precaución por un último ciclo de tratamiento con fluconazol. El fluconazol administrado a niños en dosis de 12 mg/kg/día consigue una exposición similar a la dosis diaria

habitual de 400 mg en adultos, no recomendándose dosis más altas para uso pediátrico. El CHMP consideró que el tratamiento de la candidiasis invasiva en niños no ha quedado suficientemente demostrado.

Infecciones criptocócicas en niños

La criptococosis es una infección oportunista definitoria del SIDA. Otros procesos que aumentan el riesgo son algunos linfomas (como el linfoma de Hodgkin), sarcoidosis y tratamiento prolongado con corticosteroides. Las infecciones criptocócicas tienen una mayor probabilidad de asociarse a la enfermedad causada por el VIH; no obstante, las infecciones criptocócicas ocurren con mucha menos frecuencia entre los niños infectados por el VIH que entre los adultos. El fluconazol se utiliza para el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad criptocócica. Al igual que con la indicación para adultos, el CHMP consideró que existen pruebas suficientes para la indicación del tratamiento, así como para la prevención de recidivas de meningitis criptocócicas en niños.

Prevención de infecciones por Candida en niños inmunocomprometidos

Los datos que apoyan la indicación de fluconazol para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos en el Documento Técnico Común pediátrico (1993) se obtuvieron de tres estudios realizados en niños, en uno de los cuales se comparó la eficacia del fluconazol frente a la nistatina en monoterapia, en otro estudio frente a polienos orales (nistatina o amfotericina B) y el tercero frente a ketoconazol. El fluconazol, administrado en dosis de 1 mg/kg/día y 3 mg/kg/día, fue más eficaz que el fármaco de comparación activo en la prevención de infecciones fúngicas. La dosis recomendada para la prevención de infecciones fúngicas en adultos es de 50-400 mg y el uso del algoritmo anterior da como resultado una recomendación posológica en niños de 3-12 mg/kg. El CHMP se mostró de acuerdo en que el fluconazol está indicado en la profilaxis de infecciones por *Candida* en niños inmunocomprometidos.

Por último, y resumiendo todo lo anterior, el CHMP aprobó las siguientes indicaciones para Diflucan y denominaciones asociadas en cápsulas (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), solución para perfusión (IV), jarabe y polvo para suspensión oral.

Diflucan (fluconazol) está indicado en las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en adultos para el tratamiento de los siguientes procesos:

- *Meningitis criptocócica (ver sección 4.4).*
- *Coccidioidomycosis (ver sección 4.4).*
- *Candidiasis invasivas*
- *Candidiasis de las mucosas, incluidas candidiasis orofaríngeas y esofágicas, candiduria y candidiasis mucocutáneas crónicas.*
- *Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.*
- *Candidiasis vaginal, aguda o recurrente, cuando el tratamiento local no esté indicado.*
- *Balanitis por Candida cuando el tratamiento local no esté indicado.*
- *Dermatomicosis, incluidas infecciones como Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor e infecciones dérmicas por Candida cuando el tratamiento sistémico esté indicado.*
- *Tinea unguium (onicomicosis) cuando otros agentes no se consideren apropiados.*

Diflucan está indicado en adultos para:

- *Prevención de recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recurrencia.*
- *Prevención de recidivas de candidiasis orofaríngeas o esofágicas en pacientes infectados por el VIH que tengan un alto riesgo de experimentar una recidiva.*
- *Reducción de la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año).*
- *Prevención de infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada (como pacientes con neoplasias hematológicas que reciban quimioterapia o pacientes que hayan recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas (ver sección 5.1)).*

Diflucan está indicado en recién nacidos a término, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Diflucan está indicado para el tratamiento de candidiasis de las mucosas (orofaríngeas, esofágicas), candidiasis invasivas, meningitis criptocócicas y la prevención de infecciones por Candida en pacientes inmunocomprometidos. Diflucan puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento para la prevención de recidivas de meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencia (ver sección 4.4).

Se puede instituir un tratamiento antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; ahora bien, una vez que se disponga de esos resultados, habrá que ajustar el tratamiento antiinfeccioso en consecuencia.

Se debe tener en cuenta la directriz oficial sobre el uso correcto de los antifúngicos.

Para la presentación de una cápsula de 150 mg

La indicación de candidiasis genital y, más concretamente, de candidiasis vulvovaginal en mujeres adultas y balanitis por *Candida* en varones adultos, había sido autorizada en algunos Estados miembros para la presentación de una única cápsula de 150 mg debido a la comodidad del tratamiento con una dosis única. El CHMP consideró que los datos presentados por el TAC eran satisfactorios para esas indicaciones. No obstante, al ser de aplicación tópica el tratamiento de primera línea para esta candidiasis, la presentación de una cápsula única de 150 mg es especialmente adecuada para las anteriores indicaciones de candidiasis vaginal en adultos cuando el tratamiento local no esté indicado.

Para la presentación de una cápsula única de 150 mg, el CHMP aprobó el siguiente texto para la sección 4.1 del RCP:

Diflucan (fluconazol) está indicado en las siguientes infecciones fúngicas en adultos (ver sección 5.1).

- *Candidiasis vaginal aguda, cuando el tratamiento local no esté indicado.*
- *Balanitis por Candida cuando el tratamiento local no esté indicado.*

Se puede instituir un tratamiento antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; ahora bien, una vez que se disponga de esos resultados, habrá que ajustar el tratamiento antiinfeccioso en consecuencia.

Se debe tener en cuenta la directriz oficial sobre el uso correcto de los antifúngicos.

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

En los Estados miembros se observaron diferencias en la posologías para diversas infecciones, p. ej., para las infecciones por *Candida* de las mucosas. Se constató la misma situación para las criptococosis y la prevención de infecciones criptocócicas, para la candidiasis invasiva o para la candidiasis vaginal. Se observaron también diferencias en el texto de las recomendaciones posológicas para adolescentes y niños relativas a todas las indicaciones.

Con el fin de armonizar la posología, se solicitó al TAC que incluyera en la sección de posología una tabla con las dosis recomendadas para cada indicación y que diferenciara entre tratamiento y prevención. La absorción oral es rápida y casi completa, por lo que las dosis de fluconazol recomendadas para el tratamiento y/o la prevención de las diferentes indicaciones son las mismas para la administración oral (cápsulas, suspensión oral y jarabe) que para la administración intravenosa. Tras examinar los datos presentados, el CHMP aprobó las recomendaciones posológicas para cada indicación.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético del fluconazol en niños tiene una relación igual de bien establecida que en los adultos cuando se tienen en cuenta el volumen de distribución y eliminación. El resultado es un régimen posológico en niños equivalente al de los adultos. Se ha demostrado la eficacia de dosis de 3 mg/kg frente a las infecciones fúngicas en niños inmunocomprometidos y también para el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones fúngicas graves, como la meningitis criptocócica.

El CHMP constató que se había omitido la posología en adolescentes; ninguno de los RCP nacionales describía la posología para ese grupo de edad. A las preguntas formuladas por el CHMP, el TAC respondió presentando una posología para ese grupo de edad específico basada en la directriz «*Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal product in the paediatric population, 2006*».

Además, el CHMP consideró que la seguridad y eficacia para la indicación de la candidiasis genital no se ha establecido en la población pediátrica, ya que todos los datos disponibles en niños y adolescentes proceden de estudios realizados en otras indicaciones distintas a la candidiasis genital. No obstante, en casos muy raros, el tratamiento en adolescentes es imperativo (es decir, no hay ninguna otra alternativa terapéutica (especialmente local) que sea apropiada) y estos casos no deben verse totalmente privados de tratamiento. Así pues, el texto final en la sección 4.2 del RCP relativo a esta indicación refleja el debate mantenido en el seno del CHMP sobre todas las formulaciones, incluida la presentación de una cápsula única de 150 mg.

En el texto final aprobado de la sección 4.2 del RCP, las dosis en la población pediátrica se dividieron en grupos de edad de niños desde 28 días hasta 11 años de edad, adolescentes de 12 a 17 años de edad y recién nacidos a término de 0 a 27 días de vida.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se observan diferencias entre todos los Estados miembros con respecto a los distintos párrafos de esta sección.

En general, se consideró la información básica sobre seguridad, con fecha 2 de abril de 2009.

Se ha añadido una advertencia sobre Tinea capitis y la recomendación de no usarlo en niños.

En cuanto a la criptococosis, se dispone de datos limitados sobre la eficacia del fluconazol en el tratamiento de las criptococosis de otros sitios (p. ej., criptococosis pulmonar y cutánea).

En el caso de las micosis endémicas profundas, los datos sobre la eficacia del fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas como *paracoccidioidomycosis*, *esporotricosis*, *linfocutánea* e *histoplasmosis* eran limitados y estas indicaciones no figuran ya en la sección 4.1 de la ficha técnica del producto. En cambio, se ha añadido una advertencia en esta sección.

Respecto a los pacientes con insuficiencia renal, se ha añadido una advertencia que hace referencia a sección 4.2 sobre la posología en esta población de pacientes.

Se ha reforzado la advertencia sobre el efecto en el sistema cardiovascular y la asociación con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. La administración conjunta de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada. Además, se ha demostrado que la halofantrina prolonga el intervalo QT a la dosis terapéutica recomendada y que es un sustrato de CYP3A4. Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina. Se ha añadido información más extensa en la sección 4.5 del RCP.

Se ha añadido una advertencia sobre las reacciones de hipersensibilidad al igual que para otros azoles.

Puesto que el fluconazol es un potente inhibidor de CYP2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4, y también es un inhibidor de CYP2C19, deberá vigilarse a los pacientes tratados con fluconazol que reciban también medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean metabolizados a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Todos los cambios anteriores fueron aceptados por el CHMP y aplicados a todas las formulaciones.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección. Consideró justificada la inclusión de sustancias relacionadas con CYP3A4 y con efectos negativos aditivos en la prolongación del intervalo QT (como halofantrina, midazolam y triazolam).

Se modificó la referencia a la interacción del itraconazol (otro triazol) en la ficha técnica del saquinavir, teniendo también en cuenta los cambios recientes realizados en el prospecto del saquinavir (contraindicando la administración simultánea con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc). En consecuencia, se añadió como una contraindicación el uso concomitante de fluconazol y saquinavir y se incluyó una referencia a la sección 4.3 de la ficha técnica. Todos los cambios anteriores fueron aceptados por el CHMP y aplicados a todas las formulaciones.

Sección 4.8 - Reacciones adversas

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección, aplicable a todas las formulaciones de Diflucan. Se consideró la información básica sobre seguridad para armonizar la lista de reacciones adversas entre los RCP nacionales de Diflucan. Se aclaró el texto general de la clasificación por frecuencias y las reacciones adversas observadas en la experiencia posterior a la comercialización y se revisó la frecuencia de algunos acontecimientos. Se revisaron el método y el enfoque estadístico junto con los datos presentados y el CHMP consideró que la frecuencia estimada era adecuada.

Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas

Esta sección se reestructuró parcialmente de conformidad con las directrices. Se introdujeron los siguientes apartados: mecanismo de acción, relación FC/FD, mecanismo(s) de resistencia y valores límite (según el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad a los Antimicrobianos - EUCAST).

Otras secciones del RCP

El CHMP pidió al TAC que evaluara todas las demás secciones de los RCP aprobados en los respectivos Estados miembros de la UE y que propusiera los cambios oportunos en el texto cuando existieran divergencias. Además, se corrigieron pequeños errores tipográficos. Todos los cambios fueron aceptados por el CHMP.

Prospecto

Después de realizar todos estos cambios en el RCP, se tuvieron que hacer las modificaciones oportunas en el prospecto. Una vez realizadas las correcciones, se llevó a cabo una Prueba de Legibilidad que se presentó y evaluó durante el procedimiento de arbitraje. El CHMP aprobó el texto final del prospecto.

CALIDAD - MÓDULO 3

El TAC presentó una propuesta para la armonización del módulo sobre calidad. La manera de presentar la información sobre desarrollo, fabricación y control de cápsulas, polvo para suspensión oral, jarabe y solución para perfusión se considera satisfactoria. Los resultados de las pruebas realizadas indican una coherencia y uniformidad satisfactorias de características importantes para la calidad de los productos, que a su vez han llevado a la conclusión de que los productos deberían mostrar un comportamiento satisfactorio y uniforme en la práctica clínica.

Tras examinar los datos, el CHMP aprobó el texto armonizado para el módulo 3.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

En conclusión, tras la evaluación de la propuesta y las respuestas del TAC y las deliberaciones del Comité, el CHMP aprobó los textos armonizados de la ficha técnica del producto para las distintas presentaciones de Diflucan y denominaciones asociadas, teniendo en cuenta las formas farmacéuticas. En particular, se armonizaron las indicaciones y las correspondientes recomendaciones posológicas. Se aprobó, asimismo, un texto armonizado para el módulo 3. Por todo lo expuesto anteriormente, el CHMP considera que la relación entre beneficio y riesgo de Diflucan y las denominaciones asociadas es favorable y que se pueden aprobar los textos armonizados de la información del producto.

Considerando

- que el objetivo del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Diflucan y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).