



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

INFORMACIÓN FARMACOLOGICA

FLUCONAZOL

Cápsulas
Antimicótico sistémico

COMPOSICION: Fluconazol en cápsulas 200 mg

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar etc.); candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección, prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer éstas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION: El tratamiento puede iniciarse antes de conocer los resultados de microbiología; al conocerse estos, la terapia podrá modificarse de acuerdo con dichos resultados. La dosis diaria de fluconazol depende de la naturaleza y severidad de la micosis. La mayoría de las vaginitis responden a una sola dosis. El tratamiento de los casos que requieren dosis múltiples debe continuarse hasta cuando los parámetros clínicos y de laboratorio indiquen que la infección activa ha desaparecido. Una temprana suspensión puede provocar recurrencia. Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo o candidiasis orofaríngea recurrente, generalmente necesitan terapia de mantenimiento para evitar recidivas.

Adultos

— En meningitis criptococósica y en las infecciones por criptococo en otros sitios, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos de 200-400 mg una vez al día. Para casos severos de criptococosis SNC se pueden usar dosis de hasta 800 mg/día a razón de 12 mg/kg/día según peso. Por lo general, la duración de la terapia en meningitis criptococósica es de 6 a 8 semanas.

Para prevenir las recurrencias de meningitis criptococósica en pacientes con SIDA, después de un curso completo de terapia primaria, FLUCONAZOL podrá administrarse por tiempo indefinido a una dosis diaria de 200 mg.

— En candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección invasiva por *Candida*, la dosis corriente es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg diarios los días siguientes. Según la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse a 400 mg al día. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica.

— En candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 a 100 mg 1 vez al día durante 7 a 14 días. Si fuere necesario, el tratamiento podrá continuarse por periodos mayores

PI: CO_FLUCONAZOL_CAPS_200MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0207852
Annotated: VV-LBL-0207854

PIL ASOCIADO: N.A.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

en pacientes con compromiso severo de la función inmune. En candidiasis oral atrófica asociada con prótesis, la dosis corriente es de 50 mg 1 vez al día durante 14 días, junto con medidas antisépticas locales para la prótesis.

Para otras infecciones candidiásicas de la mucosa (excepto candidiasis vaginal) como esofagitis, candidiasis-broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis eficaz es de 50 a 100 mg al día durante 14 a 30 días.

Para prevenir recidivas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de recibir el curso completo de terapia primaria, continuar con 150 mg de fluconazol 1 vez por semana.

— En el tratamiento de la candidiasis vaginal deberá administrarse 150 mg de fluconazol en 1 sola dosis oral. Para reducir la incidencia de vaginitis recurrente se pueden dar 150 mg 1 vez al mes. La duración de la terapia deberá individualizarse durante 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir dosis más frecuentes. Para balanitis por *Candida* deberá administrarse 150 mg de fluconazol en una sola dosis oral.

— La dosis de fluconazol recomendada para la prevención de la candidiasis es de 50 a 400 mg 1 vez al día dependiendo del riesgo del paciente para desarrollar infecciones micóticas. En pacientes con alto riesgo para infecciones sistémicas, por ejemplo aquellos pacientes en quienes se prevea profunda o prolongada neutropenia, la dosis recomendada es 400 mg diarios. La administración del fluconazol debe iniciarse muchos días antes de la prevista aparición de la neutropenia, continuándose hasta 7 días después de que el recuento de neutrófilos haya llegado a $1.000/\text{mm}^3$.

— En las infecciones de la dermis, incluyendo *Tinea pedis*, *corporis*, *cruris* e infecciones por *Candida* la dosis recomendada es de 150 mg 1 vez a la semana o de 50 mg 1 vez al día. La duración del tratamiento normalmente es de 2 a 4 semanas, pero la *Tinea pedis* puede requerir tratamiento hasta por 6 semanas. Para la *Tinea versicolor* la dosis recomendada es de 50 mg 1 vez al día de 2 a 4 semanas. Para la *Tinea unguium* la dosis recomendada es de 150 mg 1 vez a la semana durante 3-6 meses en el caso de las uñas de las manos, 6-12 meses para uñas de los pies o más tiempo de acuerdo con el criterio médico. Normalmente este es el tiempo que toman las uñas en crecer de nuevo respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente entre individuos dependiendo de la edad. Después de un tratamiento exitoso en infecciones crónicas a largo plazo, las uñas ocasionalmente permanecen desfiguradas.

— Para micosis endémicas profundas, podrán ser requeridas dosis entre 200 a 400 mg diarios hasta por 2 años. La duración de la terapia debe ser individualizada, pero entre el rango de 11 a 24 meses en coccidioidomicosis; 2 a 17 meses en paracoccidioidomicosis; 1 a 16 meses en esporotricosis; 3 a 17 meses en histoplasmosis.

Niños: Como en adultos, la duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica. No debe excederse la dosis máxima recomendada en niños. Se debe administrar en dosis únicas diarias.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

La dosis recomendada de fluconazol para la candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg/día. El primer día se pueden dar 6 mg/kg/día para alcanzar niveles de estado estable más rápidamente.

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica y criptococosis, el uso recomendado es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad de la enfermedad.

En la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos en riesgo como consecuencia de neutropenia después de terapia citotóxica o radioterapia, la dosis deberá ser 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad y duración de la neutropenia (ver **Dosis en adultos**).

En los niños con disfunción renal la dosis diaria debe ser reducida de acuerdo con las orientaciones dadas para adultos, según el grado de disfunción.

Niños menores de 4 semanas: Los recién nacidos excretan el fluconazol lentamente. En las 2 primeras semanas de vida deberá usarse la misma dosificación que en niños mayores, pero administrada cada 72 horas. De 2 a 4 semanas de edad, se dará la misma dosificación cada 48 horas.

Uso en los pacientes de edad avanzada: Cuando no hay evidencia de deterioro renal, deberán adoptarse las recomendaciones posológicas para casos normales. En pacientes con deterioro renal (depuración de creatinina <50 ml/min), el régimen posológico deberá ajustarse como se describe en el párrafo siguiente.

Pacientes con deterioro renal: El fluconazol se excreta predominantemente por la orina. No se requieren ajustes para la terapia en dosis única. En el tratamiento con dosis múltiples en pacientes con deterioro renal, se administran 50 a 400 mg el primer día como dosis de carga; de ahí en adelante, de acuerdo con la depuración de creatinina, de la siguiente manera:

Depuración de creatinina	% de la dosis recomendada
> 50	100
11 a 50	50
En diálisis regular	1 dosis después de cada sesión de diálisis

ADMINISTRACION: Dependiendo del estado clínico, FLUCONAZOL puede administrarse por vía oral o en infusión intravenosa a una velocidad que no exceda los 10 ml/min. Al pasar de la vía IV, a la oral, o viceversa, no es necesario cambiar la dosificación diaria.

FLUCONAZOL viene en solución salina al 0.9%, lo cual significa que por cada 100 ml de solución hay 15 mmoles de Na⁺ y de Cl⁻. Como FLUCONAZOL intravenoso está disponible en solución salina diluida, en los pacientes que tengan restricción de sodio o líquidos deberá tenerse en cuenta su velocidad de administración.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400 mg/día o mayores. La administración conjunta con otros fármacos que se conoce prolonga el intervalo qt y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en los pacientes que reciben fluconazol

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO:

Iniciar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres de edad fértil y continuar una semana después de la dosis final de fluconazol.

Interrumpir el uso en caso de presentar signos o síntomas de lesión hepática. Vigilar pacientes tratados con fluconazol que reciben concomitantemente fármacos con ventana terapéutica estrecha y se metabolizan a través de CYP2C9, CYP2C19 Y CYP3A4.

Contiene lactosa y no se debe dar a pacientes que tengan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción hepática.

Los pacientes que sufren infecciones micóticas invasivas/sistémicas y presentan erupciones, se deben vigilar estrechamente y suspenderles el fluconazol en caso que aparezcan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

La administración conjunta de fluconazol, en dosis menor de 400 mg/día, con terfenadina debe ser cuidadosamente vigilada. En pocos casos, igual que sucede con otros compuestos azólicos, se ha informado aparición de anafilaxia. Algunos azoles, incluido el fluconazol, han sido asociados con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante vigilancia posterior al mercadeo, se han presentado unos muy pocos casos de prolongación del QT y torsades de pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos que tenían múltiples factores de riesgo que se prestan a confusión, como enfermedad cardíaca estructural, desequilibrios electrolíticos y uso concomitante de medicamentos que pueden haber contribuido al problema. El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen afecciones potencialmente proarrítmicas.

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción renal.

Fluconazol ha sido asociado con casos ocasionales de toxicidad hepática y muerte, especialmente en pacientes con serias enfermedades de base. En esos casos no



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

pudo establecerse una relación clara con la dosis total diaria o la duración del tratamiento, el sexo o la edad de los pacientes.

La hepatotoxicidad con fluconazol generalmente es reversible al suspender la terapia. Aquellos pacientes que presenten pruebas anormales de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben monitorearse cuidadosamente para descartar lesiones hepáticas severas. Si aparecen signos o síntomas compatibles con enfermedad hepática atribuibles a fluconazol, debe suspenderse el medicamento.

Ocasionalmente algún paciente puede desarrollar reacciones cutáneas exfoliativas, tipo Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas a muchas drogas.

El tratamiento debe suspenderse si aparecen erupciones cutáneas atribuibles a FLUCONAZOL en pacientes tratados para infecciones superficiales. Igualmente, cuando aparezcan lesiones bulosas en pacientes con infecciones micóticas sistémicas invasivas.

Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con Fluconazol durante el primer trimestre del embarazo.

Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio- humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de Fluconazol debido a coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de Fluconazol no está clara.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse Fluconazol oral o parenteral, durante el embarazo, excepto para las infecciones potencialmente mortales, teniendo en cuenta el riesgo beneficio materno-fetal.

INTERACCIONES

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc: El uso de fluconazol en pacientes que toman simultáneamente medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo P450 puede estar asociado con elevaciones en los niveles séricos de estos fármacos. En ausencia de información definitiva se debe tener precaución al coadministrar fluconazol y dichos agentes. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes.

Medicamentos que no presentan interacciones farmacocinéticas significativas con Fluconazol: Antiácido: Administración de Maalox (20 ml) a 14 voluntarios varones normales inmediatamente antes de una dosis única de fluconazol 100 mg no tuvo ningún efecto sobre la absorción o eliminación de fluconazol.

Benzodiazepinas (de acción corta): después de la administración oral o i.v. La administración de midazolam, fluconazol resultó en aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre el



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

midazolam parece ser más pronunciado tras la administración oral de fluconazol que con la administración de fluconazol. Si es necesario un tratamiento concomitante con benzodiazepinas, como midazolam o triazolam, en pacientes que están en tratamiento con fluconazol, se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis de benzodiazepinas y se debe monitorear adecuadamente a los pacientes.

Cimetidina: la absorción de fluconazol administrado por vía oral no parece verse afectada por el pH gástrico. Se administró fluconazol 100 mg como una sola dosis oral sola y 2 horas después de una sola dosis de cimetidina 400 mg a 6 voluntarios varones sanos. Después de la administración de cimetidina, hubo una disminución significativa en el AUC de fluconazol (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo) y Cmax. Hubo una disminución media $\pm$ DE en el AUC de fluconazol de $13\% \pm 11\%$ (rango: -3,4 a - 31%) y la Cmax disminuyó $19\% \pm 14\%$ (rango: -5 a -40%). Sin embargo, la administración de cimetidina 600 a 900 mg i.v. durante un período de 4 horas (desde 1 hora antes hasta 3 horas después de una dosis oral única de 200 mg de fluconazol) no afectó la biodisponibilidad o farmacocinética de fluconazol en 24 pacientes sanos masculinos voluntarios.

Anticoagulantes: El fluconazol incrementó el tiempo de protrombina en voluntarios normales que recibieron warfarina. Aunque la magnitud del cambio fue pequeña (12%), se recomienda hacer un monitoreo cuidadoso del tiempo de la protrombina en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes tipo cumarínico.

Anticoagulantes tipo cumarina: En un ensayo clínico, hubo un aumento significativo en el tiempo de respuesta de protrombina (área bajo la curva tiempo-tiempo de protrombina) luego de una dosis única de warfarina (15 mg) administrada a 13 voluntarios varones normales después de la administración oral de fluconazofe 200 mg. administrado diariamente durante 14 días en comparación con la administración de warfarina sola. Hubo un aumento medio $\pm$ DE en el tiempo de respuesta de protrombina (área bajo la curva tiempo-tiempo de protrombina) de $7\% \pm 4\%$ (rango: -2 a 13%). La media se basa en datos de 12 sujetos, ya que uno de 13 sujetos experimentó un aumento del doble en su tiempo de respuesta de protrombina.

Durante la experiencia posterior a la comercialización, al igual que con algunos antifúngicos azoicos, se han notificado episodios hemorrágicos (hematomas, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena) asociados con aumentos del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con warfarina.

El tiempo de protrombina puede aumentar en pacientes que reciben fluconazol y anticoagulantes de tipo cumarínico concomitantemente. Se recomienda una monitorización cuidadosa del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol y anticoagulantes tipo cumarina. **Sulfonilureas:** Se ha demostrado que el fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilureas orales (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) administradas concomitantemente en voluntarios sanos. El fluconazol y las sulfonilureas orales pueden ser coadministradas a pacientes diabéticos, pero debe tenerse en cuenta la posibilidad de un episodio hipoglucémico.

Los efectos del fluconazol sobre la farmacocinética de los hipoglucemiantes orales de sulfonilurea tolbutamida, glipizida y gliburida se evaluaron en 3 estudios controlados



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

con placebo en voluntarios normales. Todos los sujetos recibieron sulfonilurea sola como dosis única y nuevamente como dosis única después de la administración de fluconazol 100 mg al día durante 7 días. En estos tres estudios, 22/46 (47,8%) de los pacientes tratados con fluconazol y 9/22 (40,1%) de los pacientes tratados con placebo experimentaron síntomas compatibles con hipoglucemia.

Tolbutamida: en 13 voluntarios varones normales, hubo un aumento significativo en el AUC y la Cmax de tolbutamida (dosis única de 500 mg) después de la administración de fluconazol. Hubo un aumento medio $\pm$ DE en el AUC de tolbutamida de 26% $\pm$ 9% (rango: 12 a 39%). La C_{máx} de tolbutamida aumentó un 11% $\pm$ 19% (rango de -6 a 27%).

Glipizida: El AUC y la C_{máx} de glipizida (dosis única de 2,5 mg) aumentaron significativamente tras la administración de fluconazol en 13 voluntarios varones normales. Hubo un aumento medio $\pm$ DE en el AUC del 49% $\pm$ 13% (rango: 27 al 73%) y un aumento en la C_{máx} del 19% $\pm$ 23% (rango: -11 al 79%).

Gliburida: El AUC y Cmax de gliburida (dosis única de 5 mg) aumentaron significativamente después de la administración de fluconazol en 20 voluntarios varones normales. Hubo un aumento medio $\pm$ DE en el AUC de 44% $\pm$ 29% (rango: -13 a 115%) y la C_{máx} aumentó 19% $\pm$ 19% (rango: -23 a 62%). Cinco sujetos requirieron glucosa oral después de la ingestión de gliburida después de 7 días de administración de fluconazol.

La hipoglucemia clínicamente significativa puede precipitarse mediante el uso de fluconazol con agentes hipoglucemiantes orales; se ha informado una muerte por hipoglucemia en asociación con el uso combinado de fluconazol y gliburida. El fluconazol reduce el metabolismo de tolbutamida, gliburida y glipizida y aumenta la concentración plasmática de estos agentes. Cuando se usa fluconazol concomitantemente con estos u otros agentes hipoglucemiantes orales de sulfonilurea, se deben controlar cuidadosamente las concentraciones de glucosa en sangre y se debe ajustar la dosis de sulfonilurea según sea necesario.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción cinética, la coadministración de múltiples dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol incrementó las concentraciones plasmáticas del fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no requiere modificar el régimen de administración de fluconazol en individuos recibiendo diuréticos concomitantemente, pero el médico deberá tener en cuenta este hecho. La administración oral concomitante de 100 mg de fluconazol y 50 mg de hidroclorotiazida durante 10 días en 13 voluntarios normales resultó en un aumento significativo en el AUC y Cmax de fluconazol en comparación con fluconazol administrado solo. Hubo un aumento medio $\pm$ DE en el AUC y Cmax de fluconazol de 45% $\pm$ 31% (rango: 19 a 114%) y 43% $\pm$ 31% (rango: 19 a 122%), respectivamente. Estos cambios se atribuyen a una reducción media $\pm$ DE del aclaramiento renal del 30% $\pm$ 12% (rango de -10 a -50%).

Fenitoína: La administración concomitante de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de ésta en grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar ambas drogas simultáneamente, los niveles de fenitoína deberán ser monitoreados y la dosis de fenitoína ajustada para mantener los niveles terapéuticos.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

El AUC de fenitoína se determinó después de 4 días de dosificación de fenitoína (200 mg al día, por vía oral durante 3 días, seguido de 250 mg por vía intravenosa para 1 dosis) con y sin la administración de fluconazol (fluconazol oral 200 mg al día durante 16 días) en 10 pacientes normales voluntarios masculinos. Hubo un aumento significativo en el AUC de fenitoína. El aumento medio $\pm$ DE del AUC de la fenitoína fue del 88% $\pm$ 68% (rango: del 16 al 247%). Se desconoce la magnitud absoluta de esta interacción debido a la disposición intrínsecamente no lineal de la fenitoína.

Contraceptivos orales: Dos estudios de farmacocinética empleando un anticonceptivo oral de combinación y dosis múltiples de fluconazol, mostraron cambios irrelevantes de los niveles de las dos hormonas al utilizar dosis de 50 mg de fluconazol. Al utilizar 200 mg diarios de fluconazol, se observaron incrementos de las ABC para etinilestradiol y levonorgestrel del 40 y 24%, respectivamente. Por consiguiente, con estas dosificaciones de FLUCONAZOL no es probable que se modifique la eficacia de los anticonceptivos orales de combinación. Los anticonceptivos orales se administraron en dosis única antes y después de la administración oral de 50 mg de fluconazol una vez al día durante 10 días en 10 mujeres sanas. No hubo diferencias significativas en el AUC de etinilestradiol o levonorgestrel después de la administración de fluconazol. El aumento medio del AUC del etinilestradiol fue del 6% (rango: -47 al 108%) y el AUC del levonorgestrel aumentó un 17% (rango: -33 al 141%).

Veinticinco mujeres normales recibieron dosis diarias de 200 mg de fluconazol o placebo durante dos períodos de 10 días. Los ciclos de tratamiento fueron separados por 1 mes y todos los sujetos recibieron fluconazol durante un ciclo y placebo durante el otro. El orden del tratamiento del estudio fue aleatorio. Se administraron dosis únicas de un comprimido anticonceptivo oral que contenía levonorgestrel y etinilestradiol el último día de tratamiento (día 10) de ambos ciclos. Tras la administración de 200 mg de fluconazol, el aumento porcentual medio del AUC para levonorgestrel en comparación con placebo fue del 25% (rango: -12 a 82%) y el aumento porcentual medio para etinilestradiol en comparación con placebo fue 38% (rango: -11 al 101%). Ambos aumentos fueron estadísticamente significativamente diferentes del placebo.

Rifabutina: Ha habido informes de que existe una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutina, lo que conduce a un aumento de los niveles séricos de rifabutina. Se han notificado casos de uveítis en pacientes a los que se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciben rifabutina y fluconazol concomitantemente deben ser monitoreados cuidadosamente.

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol con rifampicina resulta en una disminución del 25% del ABC de FLUCONAZOL y del 20% de su vida media. En estos pacientes se debe considerar aumento de la dosis de FLUCONAZOL.

La administración de una dosis oral única de 200 mg de fluconazol después de 15 arcillas de rifampina administradas como 600 mg al día en 8 voluntarios varones sanos resultó en una disminución significativa del AUC de fluconazol y un aumento significativo en el aclaramiento oral aparente de fluconazol. Hubo una reducción media $\pm$ DE en el AUC de fluconazol de 23% $\pm$ 9% (rango: -13 a -42%). El aclaramiento oral



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

aparente de fluconazol aumentó $32\% \pm 17\%$ (rango: 16 a 72%). La vida media del fluconazol disminuyó de $33,4 \pm 4,4$ horas a $26,8 \pm 3,9$ horas.

Tacrolimus: Ha habido informes de que existe una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con tacrolimus, lo que conduce a un aumento de los niveles séricos de tacrolimus. Se han notificado casos de nefrotoxicidad en pacientes a los que se les administró conjuntamente fluconazol y tacrolimus. Los pacientes que reciben tacrolimus y fluconazol concomitantemente deben ser monitoreados cuidadosamente.

Ciclosporina: En un estudio con trasplantados renales se encontró que 200 mg diarios de fluconazol aumentan lentamente las concentraciones de ciclosporina. Sin embargo, en otro estudio empleando 100 mg diarios en pacientes con trasplante de médula ósea no se modificaron los niveles de ciclosporina. Se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes que reciben fluconazol.

El AUC y la Cmax de ciclosporina se determinaron antes y después de la administración de 200 mg de fluconazol al día durante 14 días en 8 pacientes con trasplante renal que habían estado en terapia con ciclosporina durante al menos 6 meses y en una dosis estable de ciclosporina o al menos 6 semanas. Hubo un aumento significativo en el AUC, Cmax, Cm; „ de ciclosporina (concentración de 24 horas), y una reducción significativa en el aclaramiento oral aparente después de la administración de fluconazol. El aumento medio $\pm$ DE del AUC fue del $92\% \pm 43\%$ (rango: 18 a 147%). La Cmax aumentó $60\% \pm 48\%$ (rango: - 5 a 133%). La Cmin aumentó $157\% \pm 96\%$ (rango: 33 a 360%). El aclaramiento oral aparente disminuyó un $45\% \pm 15\%$ (rango: -15 a -60%). El fluconazol administrado a una dosis diaria de 100 mg no afecta los niveles farmacocinéticos de ciclosporina en pacientes con trasplantes de médula ósea. El fluconazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con o sin insuficiencia renal. Se recomienda una monitorización cuidadosa de las concentraciones de ciclosporina y de la creatinina sérica en pacientes que reciben fluconazol y ciclosporina.

Teofilina: En un estudio controlado con placebo, la administración de 200 mg de fluconazol durante 14 días disminuyó la tasa de depuración plasmática de teofilina en un 18%. Por consiguiente, los pacientes que reciben dosis altas de teofilina o que están en mayor riesgo de presentar toxicidad, deben vigilarse cuidadosamente mientras reciben fluconazol, modificándose el tratamiento si llegaren a presentarse signos de toxicidad.

La farmacocinética de la teofilina se determinó a partir de una sola dosis i.v. dosis de aminofilina (6 mg / kg) antes y después de la administración oral de 200 mg de fluconazol al día durante 14 días en 16 voluntarios varones normales. Hubo aumentos significativos en el AUC, la Cmax y la vida media de la teofilina con una disminución correspondiente en el aclaramiento. La media $\pm$ DE del AUC de teofilina aumentó un $21\% \pm 16\%$ (rango: - 5 a 48%). La Cmax aumentó $13\% \pm 17\%$ (rango: -13 a 40%). El aclaramiento de teofilina disminuyó un $16\% \pm 11\%$ (rango: -32 a 5%). La vida media de la teofilina aumentó de $6,6 \pm 1,7$ horas a $7,9 \pm 1,5$ horas. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o que tienen un mayor riesgo de toxicidad por teofilina deben ser observados para detectar signos de toxicidad por teofilina mientras reciben



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

fluconazol, y la terapia debe modificarse apropiadamente si se desarrollan signos de toxicidad.

Terfenadina: Debido a la aparición de arritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antifúngicos azólicos junto con terfenadina, se han realizado estudios de interacción. En 1 estudio, 6 voluntarios sanos recibieron terfenadina 60 mg dos veces al día durante 15 días. Se administraron 200 mg de fluconazol diariamente desde el día 9 al 15. El fluconazol no afectó las concentraciones plasmáticas de terfenadina. El AUC del metabolito ácido de la terfenadina aumentó un $36\% \pm 36\%$ (rango: 7 a 102%) del día 8 al día 15 con la administración concomitante de fluconazol. No hubo cambios en la repolarización cardíaca medida por los intervalos QTc más calientes. Sin embargo, otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que el fluconazol tomado en dosis de 400 mg / día o más aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toma concomitantemente. Por lo tanto, el uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o más con terfenadina está contraindicado. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes si se les prescribe simultáneamente fluconazol en dosis múltiples inferiores a 400 mg / día con terfenadina.

Zidovudina: Dos estudios de cinética mostraron aumento de los niveles de zidovudina, probablemente producido por una menor conversión de zidovudina a su metabolito mayor. En pacientes con SIDA que recibieron 200 mg diarios de fluconazol durante 15 días se observó un aumento significativo del ABC (20%) de la zidovudina. En otros estudios, pacientes que recibieron 200 mg de zidovudina cada ocho horas con o sin fluconazol (400 mg diarios durante siete días), se observó aumento significativo del área bajo la curva de la zidovudina (74%) durante la coadministración con fluconazol. Las concentraciones plasmáticas de zidovudina se determinaron en 2 ocasiones (antes y después de 200 mg diarios de fluconazol durante 15 días) en 13 voluntarios con SIDA o ARC que estaban en una dosis estable de zidovudina durante al menos 2 semanas. Hubo un aumento significativo en el AUC de zidovudina después de la administración de fluconazol. El aumento medio $\pm$ DE del AUC fue del $20\% \pm 32\%$ (rango: -27 a 104%). La relación entre el metabolito GZDV y el fármaco original disminuyó significativamente después de la administración de fluconazol, de $7,6 \pm 3,6$ a $5,7 \pm 2,2$. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser observados para el desarrollo de reacciones adversas a la zidovudina.

El uso de fluconazol en pacientes que toman simultáneamente fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P-450 puede estar asociado con elevaciones en el nivel sérico de estos fármacos. En ausencia de información definitiva, se debe tener precaución al coadministrar DIFLUCAN y dichos agentes (ver Precauciones - Prolongación del intervalo QT). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Astemizol: No se han realizado estudios definitivos de interacción con fluconazol. El uso de fluconazol puede estar asociado con elevaciones en los niveles séricos de astemizol. Se debe tener precaución cuando se coadministra fluconazol con astemizol. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Cisaprida: Ha habido informes de eventos cardíacos que incluyen torsades de pointes en pacientes a los que se les coadministraron fluconazol y cisaprida. Un estudio



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

controlado encontró que la administración concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y 20 mg de cisaprida cuatro veces al día produjo un aumento significativo de los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

Cuando fluconazol se coadministra con comida, cimetidina, antiácidos o después de irradiación corporal total por trasplante de médula ósea, no hay reducción clínicamente significativa de la absorción de FLUCONAZOL.

Aunque no se ha determinado interacción con otras drogas, es posible que puedan existir.

USO DURANTE EL EMBARAZO: Existe poca experiencia con FLUCONAZOL en mujeres embarazadas. Se han observado efectos adversos en fetos animales, únicamente con dosis altas, productoras de toxicidad materna. Estos hallazgos no son extrapolables al empleo de fluconazol en dosis terapéuticas. No obstante, deberá evitarse su uso durante el embarazo, salvo en pacientes con infecciones micóticas severas o potencialmente fatales en quienes podrá utilizarse si los beneficios previstos superan el posible riesgo fetal.

USO DURANTE LA LACTANCIA: Puesto que se halla en la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas, no se recomienda su uso en madres lactando.

CONDUCCIÓN DE AUTOMÓVILES/MAQUINARIA: La experiencia con FLUCONAZOL indica que es improbable que la terapia deteriore la capacidad del paciente para conducir vehículos o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS: FLUCONAZOL es generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentemente asociados con su administración son de tipo gastrointestinal (náusea, dolor abdominal, diarrea y flatulencia). En segundo término se observa la erupción cutánea. Dolor de cabeza ha sido asociado con el fluconazol. En algunos pacientes, en especial aquéllos con enfermedades subyacentes graves tales como SIDA y cáncer, se han observado anomalías de la función hepática, renal y hematológica durante el tratamiento con fluconazol y otros agentes similares; su importancia clínica y su relación con el tratamiento son inciertas.

Reacciones cutáneas severas, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia y alopecia han ocurrido pero su relación causal es dudosa. Como con otros azoles, se han informado algunos pocos casos de anafilaxia.

En pacientes con candidiasis vaginal tratadas con fluconazol como dosis oral única, los eventos adversos documentados en dos ensayos controlados norteamericanos fueron los siguientes:

	% de pacientes con efectos secundarios	
	Fluconazol	Productos intravaginales
	(n=448)	(n = 422)
Efectos secundarios	26.1	15.9
PI: CO_FLUCONAZOL_CAPS_200MG_PI_L Clean: VV-LBL-0207852 Annotated: VV-LBL-0207854		PIL ASOCIADO: N.A.

	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
--	---------------------------------

relacionados con los medicamentos		
Náuseas	6.7	0.7
Dolor abdominal	5.6	1.7
Diarrea	2.7	0.5
Dispepsia	1.3	0.2
jaqueca	12.9	6.6
Reacciones en el sitio de aplicación	0.0	4.5
Mareos	1.3	0.0
Pervisión de prueba	1.3	0.0
La mayoría de los efectos secundarios notificados fueron de intensidad leve a moderada. Se notificaron reacciones alérgicas ocasionales, incluyendo prurito y urticaria.		

En la experiencia de comercialización con una dosis de fluconazol, se han notificado casos raros de reacción anafiláctica y angioedema.

Además, se han notificado las siguientes experiencias adversas en pacientes en condiciones (por ejemplo, ensayos abiertos, experiencia de comercialización) cuando una relación causal es incierta o en pacientes tratados con múltiples dosis de fluconazol:

Cardiovascular

Prolongación QT, torsade de pointes.

Sistema Nervioso Central y Periférico

Convulsiones.

Dermatológica

Alopecia, trastornos exfoliantes de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Gastrointestinal

Vómitos.

Hematopoyética y linfática

Leucopenia incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Cuerpo como un todo

Edema facial, urticaria.

Hígado/Biliar

PI: CO_FLUCONAZOL_CAPS_200MG_PI_L Clean: VV-LBL-0207852 Annotated: VV-LBL-0207854	PIL ASOCIADO: N.A.
--	---------------------------



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Insuficiencia hepática, hepatitis, necrosis hepatocelular, ictericia.

Metabólico/Nutricional

Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.

SOBREDOSIS: Ha habido un reporte de sobredosis con fluconazol. Un paciente de 42 años infectado con VIH presentó alucinaciones y conducta paranoide después de ingerir 8.200 mg de fluconazol. El cuadro desapareció en 48 horas de hospitalización. En caso de sobredosis deberá administrarse tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado gástrico si fuere necesario). El fluconazol es excretado en gran medida a través de la orina; la diuresis forzada aumentará probablemente la tasa de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en cerca del 50%.

FARMACODINAMIA: El fluconazol, miembro de una nueva clase de agentes antimicóticos triazólicos, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de los esteroides micóticos.

Administrado por vía oral o intravenosa fue activo en una variedad de modelos animales de infección micótica. Se ha demostrado actividad contra las micosis oportunistas, tales como las infecciones con especies de *Candida*, incluyendo la candidiasis sistémica; *Cryptococcus neoformans*, incluyendo infecciones intracraneanas; especies de *Microsporium*, y especies de *Trichophyton*. Fluconazol ha demostrado ser activo en modelos animales de micosis endémicas, incluyendo infecciones con *Blastomyces dermatitidis*; con *Coccidioides immitis*, incluyendo infección intracraneana, y con *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunosuprimidos.

El fluconazol tiene gran especificidad por las enzimas micóticas dependientes del citocromo P-450. Se ha demostrado que el fluconazol (50 mg diarios por 28 días) no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre ni las concentraciones

de esteroides en la mujer en edad reproductiva. Dosis de 200 a 400 mg diarios no producen efecto clínico significativo en los niveles de esteroides endógenos ni en la respuesta estimulada de ACTH en varones normales voluntarios. Los estudios de interacción con antipirina indican que el fluconazol (dosis única o múltiple de 50 mg) no afecta su metabolismo.

FARMACOCINETICA: Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares cuando se administra por vía intravenosa u oral. Después de su administración oral, el fluconazol es bien absorbido y los niveles en plasma (así como la biodisponibilidad sistémica) son el 90% o más de los que se obtienen cuando se administra intravenosamente. La absorción oral no se afecta por la ingestión concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se observan 30 a 90 minutos después de administrada la dosis. Su vida media de eliminación plasmática es

PI: CO_FLUCONAZOL_CAPS_200MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0207852
Annotated: VV-LBL-0207854

PIL ASOCIADO: N.A.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

de unas 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Administrando dosis únicas diarias en forma continua se alcanzan, entre los días 4 y 5, niveles correspondientes al 90% del estado estable.

La administración de una dosis de carga el primer día, correspondiente al doble de la dosis diaria corriente, permite que al segundo día los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los alcanzados durante el estado estable. El volumen aparente de distribución se aproxima al total de agua corporal. La unión proteica en plasma es baja (11-12%).

El fluconazol penetra bien en todos los líquidos corporales estudiados. Los niveles en saliva y esputo son similares a los plasmáticos. En los pacientes con meningitis micótica, los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.

Se alcanzan altas concentraciones dérmicas de fluconazol, por encima de las concentraciones plasmáticas en el estrato córneo, epidermis, dermis y glándulas sudoríparas. Fluconazol se acumula en el estrato córneo, siendo su concentración allí de 73 mg/g a los 12 días de estar recibiendo 50 mg diarios; siete días después de suspendido el tratamiento su concentración era de 5.8 mg/g. Cuando se dan 150 mg una vez por semana, la concentración que se alcanza en el estrato córneo siete días después es 23.4 mg/g y siete días después de la segunda dosis todavía estaba en 7.1 mg/g.

Las concentraciones de fluconazol en uñas, después de recibir 150 mg una vez por semana durante cuatro meses, fue de 4.05 mg/g en uñas normales y de 1.8 mg/g en uñas enfermas. Seis meses después de terminada la terapia, todavía se pueden medir concentraciones de fluconazol.

La principal vía de excreción es la renal; cerca del 80% de la dosis administrada aparece en la orina sin alteración alguna. La depuración del fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No existe evidencia de metabolitos circulantes. Su prolongada vida media de eliminación permite el régimen de una vez al día; el de dosis única en candidiasis vaginal, y el de dosis semanal en otras indicaciones.

En un estudio se compararon las concentraciones plasmáticas y de saliva después de administrar una sola dosis de 100 mg de fluconazol en suspensión oral o en cápsula (la suspensión se retuvo durante dos minutos en la boca y luego se deglutió). La máxima concentración de fluconazol en saliva con la administración de la suspensión, se observó a los cinco minutos, y fue 182 veces más alta que las concentraciones alcanzadas con la cápsula cuatro horas después de su ingestión. Después de cuatro horas las concentraciones en saliva fueron similares. El ABC (0-96) en saliva fue significativamente mayor con la suspensión oral. No se observó diferencia significativa en la rata de eliminación de la saliva o de los parámetros farmacocinéticos en plasma para las dos formulaciones.

ALMACENAMIENTO: Almacenar bajo 30 °C.

PI: CO_FLUCONAZOL_CAPS_200MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0207852
Annotated: VV-LBL-0207854

PIL ASOCIADO: N.A.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

PRESENTACIONES: Caja por 5,10,50 Y 100 cápsulas. Registro Sanitario No. INVIMA 2005M-003924

REVISIÓN LOCAL

Diciembre 2020

REFERENCIA

Revisión de oficio: Res 2019029685 de 16/07/2019 – Oficio 3400-2509-19 Grupo Farmacovigilancia INVIMA

Reacciones adversas & interacciones: Health Canada. DOM-FLUCONAZOLE Tablets 50 & 100mg – Capsules 150 mg. DOMINION PHARMACAL.

Rev. 22/04/2008. URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00005800.PDF