



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

### FLUCONAZOL

#### COMPOSICION

Cada CAPSULA contiene 150 mg de fluconazol.

#### DESCRIPCION

"Potente antimicótico sistémico correspondiente a un bistriazol fluorado.

Mecanismo de acción: Inhibidor específico de la síntesis de los esteroides micóticos. "

#### INDICACIONES

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis por criptococo 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 estas infecciones como resultado de la quimioterapia o la radioterapia.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos; uso concomitante con cisaprida o astemizol.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES

- "Usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, o toxicidad previa con otros derivados azólicos. Pacientes con PFH anormales durante la terapia deben vigilarse, y la droga debe suspenderse si se presenta enfermedad hepática. "
- 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 coccidioomicosis. 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.
- El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción hepática.



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

- 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.

### EFECTOS ADVERSOS

"Frecuencia no definida. SCV: Angioedema. SNC: Cefalea, convulsiones, mareo. Dermatológicas: Alopecia, "rash", síndrome de Stevens-Johnson. Endocrino y metabólico: Hipertrigliceridemia, hipocalcemia. GI: Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, pervisión del gusto. Hematológicas: Leucopenia, trombocitopenia. Hepáticas: Falla hepática (rara), hepatitis, colestasis, ictericia, aumento de ALT/AST, fosfatasa alcalina. AR: Disnea. Misceláneos: Reacción anafiláctica (rara).

A continuación se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con fluconazol, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), o frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

#### Sistema de clasificación por órganos

##### *– Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Poco frecuentes: Anemia

Raros: Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

##### *– Trastornos del sistema inmunológico*

Raros: Anafilaxia

##### *– Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Poco frecuentes: Disminución del apetito

Raros: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia

##### *– Trastornos psiquiátricos*

Poco frecuentes: Somnolencia, insomnio

##### *– Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto,

Raros: Temblor

##### *– Trastornos del oído y del laberinto*

Poco frecuentes: Vértigo



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

### *Trastornos cardíacos*

Raros: *Torsade de pointes*, prolongación del intervalo QT

### *– Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,

Poco frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca

### *– Trastornos hepatobiliares*

Frecuentes: Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa, aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa, aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre

Poco frecuentes: Colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina

Raros: Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular

### *– Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: Erupción

Poco frecuentes: Erupción medicamentosa\*, urticaria, prurito, aumento en la sudoración

Raros: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia

Frecuencia no conocida: Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

### *– Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Poco: frecuentes Mialgia

### *– Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Poco frecuentes : Fatiga, malestar general, astenia, fiebre

\* Incluida la erupción fija por medicamentos

### *Población pediátrica*

El patrón e incidencia de los eventos adversos y las anomalías de laboratorio registradas durante los estudios clínicos en niños son comparables a los observados en adultos.

## **INTERACCIONES**

Interacciones con fármacos Efecto sobre Cit P-450: Inhibe CIP2C8/9, 3A4, 1A2. Aumento de efecto/tóxico: Puede aumentar la concentración/efectos tóxicos de ciclosporina, fenitoína, rifabutín, tacrolimus, teofilina, sulfonilureas, warfarina y zidovudina.

También puede incrementar niveles de cisaprida y astemizol, lo que ha sido asociado con arritmias malignas. La hidroclorotiazida puede aumentar los niveles de fluconazol.

Disminución de efecto: La rifampicina disminuye los niveles de fluconazol.

Consideraciones dietarias: Puede tomarse sin consideración a alimentos. "

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

*Cisaprida:* hay informes de eventos cardiacos incluidos Torsades de Pointes en pacientes a quienes se administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que fluconazol 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día, administrados de forma concomitante acarrearán un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y prolongación del intervalo QTc. La administración conjunta de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

*Terfenadina:* se llevaron a cabo estudios de interacción a causa de la aparición de arritmias cardiacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina. En uno de ellos con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no se pudo demostrar una prolongación en el intervalo QTc. En otro estudio con dosis diarias de 400 mg y 800 mg de fluconazol se demostró que fluconazol en dosis de 400 mg al día o mayores se incrementan en grado significativo los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o mayor con terfenadina está contraindicado. La administración conjunta de fluconazol en dosis inferiores a 400 mg/día con terfenadina debe ser vigilado estrictamente.

*Astemizol:* la administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conllevar a la prolongación del QT y con rara ocurrencia Torsades de Pointes. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada.

*Pimozida:* si bien no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede conllevar a la prolongación del QT y ocasionalmente a la ocurrencia de torsades de pointes. La administración conjunta de fluconazol y pimozida está contraindicada.

*Quinidina:* aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede producir inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones Torsades de Pointes. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada.

*Eritromicina:* el uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes) y en consecuencia muerte cardiaca súbita. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada.

### Uso concomitante sobre el cual se debe tener precaución:

*Amiodarona:* La administración concomitante de fluconazol con amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si el uso concomitante de fluconazol y amiodarona es necesario, en especial en altas dosis de fluconazol (800 mg).

*Halofantrina:* fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

(prolongación del intervalo QT, torsades de pointes) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse.

Efecto de otros productos medicinales sobre el fluconazol

*Hidroclorotiazida:* en un estudio de interacción farmacocinética la administración conjunta de múltiples dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol produjo un aumento del 40% de las concentraciones plasmáticas de fluconazol. Un efecto de esta magnitud no debería obligar a cambiar el régimen de dosificación de fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.

*Rifampicina:* la administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una disminución del 25% del área bajo la curva de concentración versus tiempo (ABC) y una disminución del 20% de la vida media del fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina concomitante se deberá considerar un aumento de la dosis de fluconazol.

### Efecto de fluconazol sobre otros medicamentos

El fluconazol es un inhibidor potente de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP). Además, fluconazol es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionaron arriba, existe el riesgo que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 administrados conjuntamente con fluconazol. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se usan estas combinaciones y los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia. El efecto de inhibición enzimática de fluconazol persiste durante 4 a 5 días después de la interrupción del tratamiento debido a la larga vida media del fluconazol.

*Alfentanilo:* en un estudio se observó reducción de la depuración y del volumen de distribución, así como la prolongación del  $t_{1/2}$  del alfentanilo luego del tratamiento concomitante con fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de CYP3A4 causada por fluconazol. Se puede necesitar un ajuste en la dosificación de alfentanilo.

*Amitriptilina, nortriptilina:* fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina.

La 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina se pueden medir al comienzo de la terapia combinada y después de una semana. Se deberá ajustar la dosificación de amitriptilina/nortriptilina si es necesario.

*Anfotericina B:* la administración concurrente de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos arrojó los siguientes resultados: un pequeño efecto antimicótico aditivo en la infección sistémica con *Candida albicans*, ausencia de interacción en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce el significado clínico de los resultados de estos estudios.

*Anticoagulantes:* en un estudio de interacción, el fluconazol aumentó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina en varones sanos. En la experiencia posterior al mercadeo, igual que sucede con otros antimicóticos azólicos, se han informado eventos hemorrágicos (equimosis, epistaxis, hemorragia



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

gastrointestinal, hematuria y melena), en asociación con incrementos del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol al mismo tiempo con warfarina. Se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina en pacientes que recibenmm anticoagulantes cumarínicos o indanediona. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de estos anticoagulantes.

*Azitromicina:* en un estudio aleatorio, abierto, cruzado, de tres vías, en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una dosis única oral de 1200 mg de azitromicina sobre la farmacocinética de una dosis única oral de 800 mg de fluconazol así como los efectos de fluconazol sobre la farmacocinética de la azitromicina. No hubo interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

*Benzodiazepinas (acción corta):* luego de la administración oral de midazolam, fluconazol dio lugar a incrementos sustanciales de las concentraciones y efectos psicomotores del midazolam. Este efecto sobre el midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral del fluconazol, que cuando el fluconazol se da por vía intravenosa. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes que están siendo tratados con fluconazol, es preciso pensar en disminuir la dosis de la benzodiazepina y vigilar al paciente de forma adecuada.

El fluconazol aumenta el ABC del triazolam (dosis única) en aproximadamente 50%, la  $C_{máx}$  por 20% a 32% y el  $t_{1/2}$  en 25% a 50% debido a la inhibición del metabolismo del triazolam. Puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis de triazolam.

*Carbamazepina:* el fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento de 30% en la concentración sérica de carbamazepina. Existe riesgo de que sobrevenga toxicidad de carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de las mediciones de la concentración/efecto.

*Bloqueadores de los canales de calcio:* ciertos antagonistas dihidropiridínicos de los canales del calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino) son metabolizados por el CYP3A4. El fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda vigilancia frecuente de los eventos adversos.

*Celecoxib:* durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg) la  $C_{máx}$  y el ABC del celecoxib aumentaron 68% y 134%, respectivamente. Se puede necesitar la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.

*Ciclosporina:* fluconazol aumenta significativamente la concentración y el ABC de ciclosporina. Esta combinación se puede usar reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

*Ciclofosfamida:* la terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol da lugar a un aumento de las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica. La combinación se puede usar pero se debe tener en cuenta el riesgo de aumento de las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica.



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

*Everolimus:* Aunque no se ha estudiado in vivo o in vitro, fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

*Fentanilo:* se informó de un caso mortal resultado de una posible interacción entre fentanilo y fluconazol. El autor consideró que el paciente falleció por intoxicación con fentanilo. Además, en un estudio aleatorizado cruzado con 12 voluntarios sanos se demostró que el fluconazol retrasó significativamente la eliminación de fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria.

*Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA:* el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando el fluconazol se administra conjuntamente con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA metabolizados a través de la CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como fluvastatina. Si se necesita la terapia concomitante, el paciente se deberá someter a vigilancia para detectar síntomas de miopatía y rabdomiólisis y se deberá vigilar la creatinquinasa. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la creatinquinasa o se diagnostica o sospecha miopatía/rabdomiólisis.

*Ivacaftor:* La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador de CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, por sus siglas en inglés) triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición de su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1) 1,9 veces. Se recomienda reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

*Losartán:* el fluconazol inhibe el paso del losartán a su metabolito activo (E-31 74), el cual es responsable de la mayoría del antagonismo del receptor de angiotensina II que tiene lugar durante el tratamiento con losartán. Se debe vigilar continuamente la presión arterial del paciente.

*Metadona:* el fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Se puede necesitar un ajuste de la dosis de metadona.

*Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:* la  $C_{máx}$  y el ABC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la  $C_{máx}$  y el ABC del isómero farmacológicamente activo [S- (+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró conjuntamente con ibuprofeno racémico (400 mg) comparado con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene potencial de aumentar la exposición sistémica de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que son diclofenaco). Se recomienda vigilar continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINE. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación de los AINE.

*Olaparib:* los inhibidores moderados de la CYP3A4 como fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de olaparib; no se recomienda su uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg, dos veces al día.



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

*Anticonceptivos orales:* se han realizado dos estudios de farmacocinética con un anticonceptivo oral combinado usando múltiples dosis de fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre el nivel hormonal en el estudio con 50 mg de fluconazol, en tanto que con 200 mg al día, las ABC de etinilestradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. De este modo, es improbable que múltiples dosis de fluconazol en este rango tengan efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

*Fenitoína:* el fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la administración conjunta se deberá vigilar la concentración sérica de la fenitoína con el fin de evitar toxicidad.

*Prednisona:* hay un informe de un caso en el cual un paciente con trasplante de hígado, tratado con prednisona, que presentó insuficiencia corticosuprarrenal aguda cuando se suspendió la terapia de tres meses con fluconazol. Es de suponer que la interrupción del fluconazol haya causado un aumento de la actividad del CYP3A4, lo cual conllevó a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona se deben vigilar estrechamente para detectar alguna insuficiencia corticosuprarrenal cuando se suspende el tratamiento con fluconazol.

*Rifabutin:* hay informes de la existencia de interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutin, lo cual conlleva un aumento de los niveles séricos del rifabutin de hasta 80%. Hay informes de uveítis en pacientes a los cuales se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y fluconazol de forma concomitante se deberán vigilar estrechamente.

*Saquinavir:* fluconazol aumenta el área bajo la curva (ABC) de saquinavir en aproximadamente 50%, la  $C_{máx}$  es aproximadamente 55% y reduce la depuración de saquinavir en aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y la inhibición de la P-glucoproteína. Se puede necesitar un ajuste de la dosificación de saquinavir.

*Sirolimus:* fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del sirolimus presumiblemente por inhibición del metabolismo de sirolimus a través del CYP3A4 y la P-glucoproteína. Esta combinación se puede usar haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo del efecto/mediciones de la concentración.

*Sulfonilúreas:* se ha demostrado que fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilúreas orales administradas de forma concomitante (p. ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda un control frecuente de la glucemia y la reducción adecuada de la dosificación de la sulfonilúrea durante la administración conjunta.

*Tacrolimus:* fluconazol puede aumentar hasta 5 veces las concentraciones séricas del tacrolimus administrado por vía oral debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosificación del tacrolimus administrado por vía oral dependiendo de la concentración de tacrolimus.



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

*Teofilina:* en un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días dio lugar a una disminución del 18% de la tasa media de depuración plasmática de la teofilina. Los pacientes que están recibiendo teofilina en dosis altas o que tienen un riesgo alto de toxicidad con teofilina se deberán someter a observación en busca de signos de toxicidad de la teofilina mientras que reciben fluconazol, y modificar adecuadamente el tratamiento si aparecen signos de toxicidad.

*Tofacitinib:* se incrementa la exposición de tofacitinib cuando se administra de forma conjunta con medicamentos que producen tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición de CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Puede ser necesario el ajuste de la dosis de tofacitinib.

Alcaloides de la vinca: aunque no se ha estudiado, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, la cual posiblemente se deba a un efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

*Vitamina A:* con base en un informe de caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido all-trans-retinoide (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se presentó un efecto indeseable relacionado con el sistema nervioso central (SNC) en forma de pseudotumour cerebri, el cual desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de efectos indeseables relacionados con el SNC.

*Voriconazol (inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19):* la administración concomitante de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante un día, luego 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol vía oral (400 mg en el día 1, luego 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 sujetos sanos de sexo masculino resultó en un aumento de la  $C_{max}$  y el  $ABC_t$  de voriconazol en un promedio del 57% (IC de 90%: 20%, 107%) y el 79% (IC de 90%: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio de continuación con 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción en la dosis y/o la frecuencia de administración de voriconazol y fluconazol no eliminó o disminuyó este efecto. La administración concomitante de voriconazol y fluconazol en cualquier dosis no es recomendada.

*Zidovudina:* fluconazol aumenta la  $C_{max}$  y el ABC de zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a disminución aproximada de 45% de la depuración de zidovudina oral. La vida media de zidovudina también se prolongó aproximadamente un 128% luego de la terapia combinada con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación se deberán someter a vigilancia para detectar el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Los estudios de interacción han demostrado que cuando se administra conjuntamente fluconazol oral con alimentos, cimetidina, antiácidos o luego de irradiación corporal total para trasplante de médula ósea, no tiene lugar un compromiso clínicamente significativo de la absorción del fluconazol.



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Los médicos deben estar conscientes de que no se han llevado a cabo estudios de interacción fármaco-fármaco con otros medicamentos, pero que dichas interacciones pueden ocurrir.

### **POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN**

Candidiasis vaginal: 1 cápsula de 150 mg en 1 sola toma por 1 día. Candidiasis orofaríngea: 150 mg por 7 a 14 días. En inmunodeprimidos puede continuarse por tiempo mayor a criterio del médico. Infecciones micóticas profundas: Infecciones diseminadas o por *Candida*, 150 mg el primer día y 200 mg los días siguientes, podrá aumentarse hasta 400 mg. Aunque no se recomienda en menores de 16 años, si se considera imperativo las dosis serán: mayores de 1 año con función renal normal e infecciones superficiales por *Candida*, 1-2 mg/kg/día; y 3-6 mg/kg/día en las infecciones sistémicas por *Candida*/criptococo. No exceder nunca la dosis diaria de adulto (400 mg)."

### **PRESENTACIÓN**

Caja por 1 y 2 cápsulas de 150 mg

### **REVISIÓN LOCAL**

04/11/2021

### **REFERENCIA**

INVIMA – INVIMA – AUTO No.2020011579 de 03/11/2021 - Expediente 1980782

Radicado 20191180703

Revisión de oficio: Res 2019029686 de 16/07/2019 – Oficio 3400-2509-19 Grupo Farmacovigilancia INVIMA

INVIMA – SEMPB Acta 07 de 2017 – numeral 3.4.23