

# FLUCONAZOL

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluconazol 150 mg Cápsulas

Fluconazol 200 mg Cápsulas

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fluconazol 150 mg

Cada cápsula contiene:

Fluconazol 150 mg

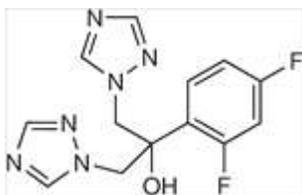
Excipientes c.s.

Fluconazol 200 mg

Cada cápsula contiene:

Fluconazol 200 mg

Excipientes c.s.



2-(2,4-Difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Fluconazol 150 mg y 200 mg se presenta en forma de cápsulas para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Fluconazol está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1).

Fluconazol está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4),
- Coccidioidomicosis (ver sección 4.4),
- Candidiasis invasiva,
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria,
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente cuando el tratamiento local no sea adecuado,
- Balanitis por *Candida* cuando el tratamiento local no sea adecuado,
- Dermatomycosis, incluidas las producidas por *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando el tratamiento sistémico esté indicado,
- Tratamiento de la infección por *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando los tratamientos de elección no se consideren adecuados.

Fluconazol está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas,

- Recaídas de candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes infectados con sida quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas,
- Reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año),
- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un trasplante hematopoyético de células madre) (ver sección 5.1).

Fluconazol está indicado en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años:

Fluconazol se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos. Fluconazol se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias (ver sección 4.4).

El tratamiento se puede instaurar antes de conocerse los resultados de los cultivos y de las otras pruebas de laboratorio; sin embargo, una vez que los resultados estén disponibles, se debe ajustar el tratamiento antiinfeccioso de acuerdo a ellos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los antifúngicos.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

##### **Posología**

La dosis se debe basar en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples se debe continuar hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorios indiquen que la infección fúngica activa ha remitido. Un periodo de tratamiento inadecuado puede producir la recurrencia de la infección activa.

##### Adultos

<b>Indicaciones</b>		<b>Posología</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Criptococosis	Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día.
	Tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto	200 mg al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
	riesgo de recurrencia		
Coccidiomicosis		200 mg a 400 mg	11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea.
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el 1er día Dosis posteriores: 400 mg al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante periodos de tiempo más largos
	Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida se puede utilizar durante

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
			periodos de tiempo más largos
	Candiduria	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida se puede utilizar durante periodos más largos de tiempo.
Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Periodo indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
	Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Periodo indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
Candidiasis genital	Candidiasis vaginal aguda, Balanitis por <i>Candida</i>	150 mg	Dosis única
	Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año)	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento de 6 meses
Dermatomicosis	<i>Tinea pedis</i> , <i>Tinea corporis</i> , <i>Tinea cruris</i> , Infecciones por <i>Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día <sup>1</sup>	2 a 4 semanas. En caso de infección por <i>Tinea pedis</i> puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	<i>Tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg una vez a la semana	1 a 3 semanas
	<i>Tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de la uñas de manos o pies puede requerir

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
			de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas
Profilaxis de la infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células/mm <sup>3</sup> .

<sup>1</sup> En caso de requerir dosis de 50 mg, se recomienda el uso de otro medicamento que contenga fluconazol en esta concentración.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver "Pacientes con insuficiencia renal").

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se requieren ajustes de dosis en el tratamiento de dosis única. En pacientes (incluyendo a la población pediátrica) con insuficiencia de la función renal que reciban dosis múltiples de fluconazol, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis de carga inicial, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Porcentaje de dosis recomendada (%)</b>
> 50	100
≤ 50 (sin diálisis)	50
Pacientes sometidos a diálisis regularmente	100 después de cada diálisis

Los pacientes sometidos a diálisis regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada diálisis; en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con su aclaramiento de creatinina.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### *Población pediátrica*

En la población pediátrica, no se debe exceder una dosis máxima de 400 mg al día.

Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica del paciente. Se administra como una dosis única diaria.

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en “Pacientes con insuficiencia renal”. No se ha estudiado la farmacocinética de fluconazol en la población pediátrica con insuficiencia renal (ver la información debajo sobre los recién nacidos a término quienes a menudo padecen una inmadurez renal)

#### *Lactantes y niños (de 28 días a 11 años)*

<b>Indicación</b>	<b>Posología</b>	<b>Recomendaciones</b>
Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg al día	La dosis inicial se puede utilizar el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente
Candidiasis invasiva Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
Tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida (ver posología en adultos)

#### *Adolescentes (de 12 a 17 años)*

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cual es la posología más adecuada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en población pediátrica. Los datos de seguridad disponibles para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección 4.8. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

#### *Recién nacidos a término (0 a 27 días)*

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término:

<b>Grupo de edad</b>	<b>Posología</b>	<b>Recomendaciones</b>
Recién nacidos a término (0 a 14 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 72 horas.	No se debe exceder una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas.
Recién nacidos a término (15 a 27 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas.	No se debe exceder una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas.

#### **Forma de administración**

Fluconazol se debe administrar por vía oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras con independencia de la ingesta de alimentos. En caso de requerir dosis inferiores a 150 mg, se debe usar otro producto que contenga la concentración adecuada de Fluconazol.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados azólicos o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento con dosis múltiples de 400 mg o superiores de fluconazol al día. Está contraindicada la coadministración de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban fluconazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### *Tinea capitis*

Se ha estudiado fluconazol para el tratamiento de la *Tinea capitis* en niños. No ha demostrado superioridad respecto a griseofulvina y la tasa de éxito total fue inferior al 20%. Por lo tanto, fluconazol no debe ser administrado para la infección por *Tinea capitis*.

#### Criptococosis

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros lugares (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

#### Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

#### Sistema renal

Fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

#### Sistema hepatobiliar

Fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad de fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave. Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar a su médico.

#### Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de *torsades de pointes* en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.

La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).

#### Halofantrina

Se ha demostrado que halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 4.5).

#### Reacciones dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos medicamentos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este medicamento. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

#### Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia (ver sección 4.3).

#### Citocromo P450

Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Fluconazol también inhibe el CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

#### Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones 4.3 y 4.5).

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:**

#### Cisaprida

Se han notificado acontecimientos cardiacos entre las que se incluye *torsades de pointes* en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. El uso concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día se ha asociado a un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc.

La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver sección 4.3).

#### Terfenadina

Se han presentado disritmias cardiacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. El uso de fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores puede incrementar significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. Por tanto, el uso concomitante de fluconazol a dosis de 400 mg o superior con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

#### Astemizol

La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

#### Pimozida

Aunque no se han realizado estudios *in vitro* ni *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol y pimozida puede dar lugar a una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3).

#### Quinidina

Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con una prolongación del intervalo QT y casos raros de *torsades de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección 4.3).

#### Eritromicina

El uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardiaca. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

**El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos no está recomendado:**

Halofantrina

Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver sección 4.4).

**El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar la dosis:**

*Efecto de otros medicamentos en fluconazol*

Rifampicina

La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provoca una disminución en un 25% del AUC y un 20% de acortamiento de la semivida de fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se debe considerar un incremento en la dosis de fluconazol.

Cuando se administra fluconazol oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o en pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce afectación clínicamente significativa en la absorción de fluconazol.

*Efectos de fluconazol en otros medicamentos*

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4.

Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen concomitantemente con alguno de los siguientes medicamentos y controlar cuidadosamente a los pacientes.

Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3)

Alfentanilo

El tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/kg) en pacientes sanos, puede duplicar el AUC<sub>10</sub> de alfentanilo, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

### Amitriptilina, nortriptilina

Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

### Amfotericina B

La administración concomitante de fluconazol y amfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

### Anticoagulantes

En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de protrombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protrombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

### Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam

Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentó el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentó el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

### Carbamazepina

Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina, observándose un aumento de los niveles séricos de carbamazepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por

tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

#### Antagonistas de los canales de calcio

El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente en busca de reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.

#### Celecoxib

El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumenta la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de celecoxib en un 68 % y un 134 %, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

#### Ciclofosfamida

El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener en consideración el riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

#### Fentanilo

Se ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción de fentanilo y fluconazol. Además, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo. Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

#### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

El riesgo de miopatía y de rabdomiólisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiólisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (CK). El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se debe interrumpir si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiólisis.

#### Immunosupresores (p. ej.: ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus)

##### *Ciclosporina*

Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hay un incremento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse, reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

#### *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.

#### *Sirolimus*

Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus debido, presumiblemente, a la inhibición del metabolismo de sirolimus vía CYP3A4 y glicoproteína-P. Puede utilizarse esta combinación siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

#### *Tacrolimus*

Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de 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 tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

#### Losartán

Fluconazol inhibe la conversión de losartán en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, mecanismo de acción del losartán. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

#### Metadona

Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

#### Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de flurbiprofeno aumentan un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administra fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentan un 15% y un 82% respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar frecuentemente a los pacientes en busca de reacciones adversas y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

#### Fenitoína

Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causa un incremento del  $AUC_{24}$  de fenitoína del 75 % y de la  $C_{min}$  del 128%. Si se administran concomitantemente ambos medicamentos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

#### Prednisona

Se ha notificado un caso de un receptor de trasplante de hígado en tratamiento con prednisona que desarrolló una insuficiencia corticoadrenal aguda al suspender el tratamiento con fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses. Probablemente, la retirada de fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento en el metabolismo de prednisona. Por tanto, los pacientes que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y fluconazol deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

#### Rifabutin

Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutin, aumentando el AUC de rifabutin hasta un 80%. Se han notificado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. En el tratamiento de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutin.

#### Saquinavir

Fluconazol aumenta el AUC y la  $C_{máx}$  de saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

#### Sulfonilureas

Fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a pacientes sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

### Teofilina

Pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.

### Alcaloides de la vinca

Aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

### Vitamina A

Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC.

### Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9 y CYP3A4)

La coadministración por vía oral de voriconazol y fluconazol se ha asociado a incrementos en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_t$  de voriconazol. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

### Zidovudina

Fluconazol aumenta la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolonga aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

### Azitromicina

No se ha reportado ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

### Anticonceptivos orales

Fluconazol a dosis de 50 mg no ha producido efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de fluconazol, el AUC de etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementan un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de

múltiples dosis de fluconazol a dichas dosis, afecte la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

Se han notificado casos de anomalías congénitas múltiples (incluyendo braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres fueron tratadas durante al menos tres meses o más con dosis altas de fluconazol (400-800 mg al día) para la coccidioidomycosis. No está clara la relación causal entre fluconazol y estos acontecimientos.

Los estudios en animales evidencian toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se debe utilizar fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o en regímenes prolongados no se debe usar durante el embarazo excepto para tratar infecciones que potencialmente supongan una amenaza para la vida.

##### Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna alcanzando concentraciones menores que las plasmáticas. Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única estándar de 200 mg de fluconazol o menor. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o dosis elevadas de fluconazol.

##### Fertilidad

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de fluconazol sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 4.8 Reacciones adversas) que pueden surgir mientras toman fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>1/10) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y erupción.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Anemia
	Rara	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Disminución del apetito
	Rara	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Somnolencia, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto
	Rara	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
Trastornos cardiacos	Rara	<i>Torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea
	Poco frecuente	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca.
Trastornos Hepatobiliares	Frecuente	Aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato amonittransferasa (ver sección 4.4), aumento de los niveles de la fosfatasa alcalina sanguínea (ver sección 4.4)
	Poco frecuente	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (ver sección 4.4)
	Rara	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción (ver sección 4.4)
	Poco frecuente	Erupción medicamentosa (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, aumento en la sudoración.
	Rara	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4),

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
		síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre

#### Población pediátrica

El patrón y la incidencia de reacciones adversas y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos (excluyendo la indicación de candidiasis genital) son comparables a los observados en adultos.

#### **4.9. Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis con fluconazol con alucinaciones y comportamiento paranoide de forma concomitante.

En caso de sobredosis puede ser adecuado un tratamiento sintomático, con mantenimiento de las constantes vitales y lavado gástrico si es necesario. Fluconazol se elimina en gran parte por la orina; por ello, la diuresis forzada incrementará, muy probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antimicótico de uso sistémico, derivado triazólico

Código ATC: J02AC01

#### Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un periodo máximo de hasta 28 días, no afecta a las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 mg a 400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en varones. Fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta el metabolismo de antipirina.

#### Sensibilidad *in vitro*

*In vitro*, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol. Fluconazol también presenta actividad *in vitro* frente a *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* así como mohos endémicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Relación PK/PD

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Candida spp.* Existe una correlación casi 1:1 entre el AUC y la dosis de fluconazol. Existe, incluso, una relación directa aunque imperfecta entre el AUC o la dosis y la respuesta clínica satisfactoria en el tratamiento de candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones chuzadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

#### Mecanismos de resistencia

*Candida spp* ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para fluconazol, lo que impacta negativamente en la eficacia clínica e *in vivo*.

Se han comunicado casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, que con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar un tratamiento antifúngica alternativa.

#### Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), en la sensibilidad *in vitro* y en la respuesta clínica (EUCAST-AFST) (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana - subcomité de pruebas de sensibilidad a antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol (2007) - versión 2). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CMI en especies específicas y puntos de corte

relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S</R>)					Puntos de corte no relacionados con especies A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensible, R = Resistente

A. = Puntos de corte no relacionados con especies que se han determinado principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de CMI de especies específicas. Son de utilización para aquellos organismos que no tienen puntos de corte específicos.

-- = No se recomienda la prueba de sensibilidad ya que las especies es un objetivo pobre para el tratamiento con este medicamento.

IE = No hay suficiente evidencia de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para la tratamiento con el medicamento.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

### Absorción

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas post-dosis. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 o 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

### Distribución

El volumen aparente de distribución se aproxima al total del agua corporal. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

La penetración de fluconazol en todos los líquidos corporales estudiados es alta. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica, la concentración de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente el 80% de la plasmática.

Se alcanzan elevadas concentraciones de fluconazol, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrino. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 días tras la segunda dosis aún era de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas tras cuatro meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05 µg/g en uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas 6 meses tras la finalización del tratamiento.

#### Biotransformación

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibido selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5). Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19.

#### Eliminación

La semivida de eliminación plasmática de fluconazol es aproximadamente 30 horas. Su eliminación es preferentemente renal, apareciendo en la orina el 80% de la dosis sin modificar. El aclaramiento de fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y de una dosis diaria o una dosis semanal en el tratamiento del resto de las indicaciones.

#### Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 20 ml/min) la semivida aumentó de 30 a 98 horas. Consecuentemente, la reducción de la dosis es necesaria. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor extensión por diálisis peritoneal. Después de una sesión de hemodiálisis de 3 horas, alrededor del 50% se elimina desde la sangre.

#### Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

La alteración de la farmacocinética en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de éste grupo.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios no clínicos se observaron efectos únicamente con exposiciones consideradas excesivas frente a la exposición en humanos, lo que tiene poca relevancia para el uso clínico.

#### Carcinogénesis

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5; 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día presentaron una incidencia elevada de adenomas hepatocelulares.

#### Toxicidad reproductiva

Fluconazol no alteró la fertilidad de ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg/kg o tratadas por vía parenteral con dosis de 5, 25 o 75 mg/kg.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 o 10 mg/kg; se observó un incremento en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación a las dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis superiores. A las dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg se incrementó la embriofetalidad en ratas y las anomalías fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación craneo-facial anormal.

El comienzo del parto se retrasó ligeramente a dosis orales de 20 mg/kg y se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras a dosis intravenosas de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosis. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad específica de especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Fluconazol 150 mg: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, almidón pregelatinizado, cápsula No. 1 (D&C amarillo No. 10 C.I. 47005, D&C rojo No. 28 C.I. 45410, dióxido de titanio C.I. 77891.)

Fluconazol 200 mg: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, almidón pregelatinizado, talco, cápsula No. 0 (FD&C azul No. 1 C.I. 42090, FD&C rojo No. 3 C.I. 45430, dióxido de titanio C.I. 77891.)

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Consérvase a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Fluconazol 150 mg se presenta en caja por 1, 2, 4 y 10 cápsulas en blíster PVC-PVD/aluminio.

Fluconazol 200 mg se presenta en caja por 4, 5, 10 y 88 cápsulas en blíster de aluminio/PVDC.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

### **7. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

### **8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

### **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02 de julio de 2015.

### **10. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

ZENTIVA, Fluconazole Generic Core Data Sheet, version 1, Junio de 2014.