

1. FLUCONAZOL 150MG CAPSULAS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada capsula contiene:

Fluconazol 150mg

Excipientes cs

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fluconazol se indica en las siguientes infecciones micóticas (ver sección 4.1).

Fluconazol se indica en los adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 3.4).
- Coccidioidomycosis (ver sección 3.4).
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de la mucosa, incluyendo candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (estomatitis por prótesis dental), cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente, cuando la terapia local no sea apropiada.
- Balanitis por *Candida*, cuando esta indicada la terapia sistémica.
- Dermatomicosis, incluye tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor e infecciones cutáneas por *Candida*, cuando la terapia sistémica este indicada.
- Tinea unguium (onicomicosis), cuando otros tratamientos no se consideran apropiados.

Fluconazol se indica en los adultos para profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recaídas.
- Recaídas de candidiasis orofaríngea o esofágica en pacientes infectados con VIH quienes tienen gran riesgo de presentar recaída.
- Profilaxis de las candidemias en pacientes con neutropenia prolongada (por ejemplo, pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un trasplante Hematopoyético de células madre) (ver sección 4.1).

Fluconazol esta indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Fluconazol se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de la mucosa (orofaríngea, esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de la candidiasis en pacientes inmunocomprometidos.

Fluconazol puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recaídas de meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recaídas (ver sección 3.4).

La terapia puede ser iniciada antes de conocerse los resultados de los cultivos o de otras pruebas de laboratorio, sin embargo, una vez que los resultados estén disponibles, se debe ajustar la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

Debe tener en consideración las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los antifúngicos.

3.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

La dosis debe basarse en la naturaleza y la gravedad de la infección micótica. El tratamiento de las infecciones que necesitan dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección micótica activa ha remitido. Un periodo de tratamiento inadecuado podría conllevar a la reincidencia de la infección activa.

Adultos

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Criptococosis	-Tratamiento de la meningitis criptocócica.	Dosis de carga: 400 mg al día Dosis posteriores: de 200 mg a 400 mg/día	Habitualmente durará, de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis puede ser aumentada hasta 800 mg al día.
	- Terapia de mantenimiento para prevenir las recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de reincidencia.	200 mg/día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día.
Coccidioidomicosis		De 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 en especial para meningitis.
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg al día Dosis sucesiva: 400 mg/ día.	Por lo 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 signos y síntomas atribuibles a la candidemia.

<p>Tratamiento de la candidiasis de la mucosa</p>	<p>- Candidiasis orofaríngea</p>	<p>Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg al día Dosis posteriores: de 100 mg a 200 mg/ día.</p>	<p>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.</p>
<p>Indicaciones</p>		<p>Posología</p>	<p>Duración del tratamiento</p>
<p>Tratamiento de la candidiasis de la mucosa</p>	<p>- Candidiasis esofágica</p>	<p>Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores: de 100 mg a 200 mg al día.</p>	<p>De 14 a 30 días (hasta cuando La candidiasis esofágica está en remisión). En Pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante periodos más prolongados.</p>
	<p>- Candiduria</p>	<p>De 200 mg a 400 mg al día</p>	<p>De 7 a 21 días. En Pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante periodos más prolongados</p>
	<p>- Candidiasis atrófica crónica</p>	<p>50 mg/día</p>	<p>14 días</p>
	<p>- Candidiasis mucocutánea crónica</p>	<p>De 50 mg a 100 mg/día</p>	<p>Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante periodos más prolongados.</p>
<p>Prevención de la recaída de candidiasis de las mucosas en</p>	<p>- Candidiasis orofaríngea</p>	<p>De 100 mg a 200 mg al día ó 200 mg tres veces por semana.</p>	<p>Periodo indefinido para pacientes con supresión del sistema inmune crónica.</p>

pacientes infectados por VIH con elevado riesgo de reincidencia	- Candidiasis esofágica	De 100 mg a 200 mg/día o 200 mg tres veces a la semana.	Periodo indefinido para pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
--	-------------------------	---	---

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda - Balanitis por <i>Candida</i> .	150 mg	Dosis individual
	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más 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.
	- <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.	De 2 a 4 semanas, la <i>tinea pedis</i> puede necesitar un tratamiento de hasta 6 semanas.
	- <i>Tinea versicolor</i>	De 300 mg a 400 mg una vez a la semana.	De 1 a 3 semanas.
		50 mg una vez al día.	De 2 a 4 semanas.

Dermatomicosis	- <i>Tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana.	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada sea reemplazada (crezca una uña nueva). El nuevo crecimiento de las uñas de los dedos de la mano y los pies necesita normalmente de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses, respectivamente. De cualquier modo la velocidad del crecimiento puede variar ampliamente en los individuos en función de la edad. Después del tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, podrían quedar desfiguradas.
Profilaxis de las infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		De 200 mg a 400 mg	El tratamiento debe iniciar varios días antes de la aparición prevista de neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia, después de que el recuento de neutrófilos sea de 1.000 células/mm ³ .

Poblaciones especiales

Paciente de edad avanzada

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

Paciente con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en la terapia 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 el siguiente esquema:

Depuración de Creatinina (ml/min)	Dosis recomendada (porcentaje)
> 50	100%
≤ 50 (ninguna diálisis)	50%
Pacientes sometidos a diálisis regularmente	100% después de cada sesión de diálisis

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

Pacientes con Insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con Insuficiencia hepática son limitados, por tanto Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver secciones 3.4 y 3.8).

Población pediátrica

En la población pediátrica no debe excederse una dosis máxima de 400 mg al día.

Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento esta basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol se administrará como una dosis única diaria.

Para pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en "Pacientes con insuficiencia renal". No se ha estudiado la farmacocinética del Fluconazol en la población pediátrica con insuficiencia renal (ver la información debajo sobre los neonatos a término quienes a menudo padecen una inmadurez renal).

Lactantes, infantes y niños (de 28 días a 11 años):

Indicación	Posología	Recomendación
- Candidiasis de la mucosa	Dosis inicial: 6 mg/kg Dosis posteriores: 3 mg/kg al día	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar los niveles en "estado equilibrio" más rápidamente.
- Candidiasis invasiva - Meningitis criptocócica	Dosis: de 6 a 12 mg/kg al día	En base a la gravedad de la enfermedad.
- Terapia de mantenimiento para la prevención de recidencias de meningitis criptocócica en los niños con alto riesgo de recidencia.	Dosis: 6 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Profilaxis de infección por <i>Candida</i> en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: de 3 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida (ver Dosis en adultos).

Adolescentes (de 12 a 17 años):

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el médico puede necesitar confirmar cuál 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 los niños para obtener una exposición sistémica comparable. No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en la población pediátrica. Los datos de seguridad disponibles para las demás indicaciones pediátricas se describen en la sección 3.8. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

Neonatos a término (de 0 a 27 días):

Los neonatos excretan Fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que den soporte a esta posología en los neonatos a término (ver sección 4.2).

Edad	Dosis	Recomendación
Neonatos a término (de 0 a 14 días)	Se debe administrar la misma dosis mg/kg prevista para lactantes, infantes y niños cada 72 horas.	No se debe superar la dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas.
Neonatos a término (de 15 a 27 días)	Se debe administrar la misma dosis mg/kg prevista para lactantes, infantes y niños debe ser suministrada cada 48 horas.	No se debe superar la dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas.

Forma de administración

Fluconazol se puede administrar por vía oral o mediante perfusión intravenosa, dependiendo del estado clínico del paciente. No hay necesidad de cambiar la dosis al transferir al paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa.

Las cápsulas deben tragarse enteras e independientemente de la ingesta de alimentos.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

3.3. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados azólicos o a cualquiera de los excipientes que se enumeran en la sección 5.1.

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento con dosis múltiples de 400 mg/día o más de Fluconazol al día, en base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples.

Está contraindicada el suministro concomitante de otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, como Cisaprida, Astemizol, Pimozida, Quinidina y Eritromicina. En pacientes que reciban Fluconazol (ver sección 3.4 y 3.5).

3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tinea capitis

El fluconazol ha sido estudiado para el tratamiento de *Tinea capitis* en niños. No se ha demostrado superioridad respecto a griseofulvina y la tasa de éxito fué 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 cual impide las recomendaciones de dosis específicas. Micosis endémicas y profundas.

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

Sistema renal

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 3.2).

Sistema hepatobiliar

Fluconazol debe administrarse con cautela en pacientes con disfunción hepática (ver sección 3.2). Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, a veces fatales, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacente. En los casos de hepatotoxicidad asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración de la terapia, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad del fluconazol ha sido reversible tras la suspensión 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 sobre los síntomas que sugieran efectos hepáticos graves (astenia significativa, anorexia, náusea persistente, vómito e ictericia). El tratamiento con fluconazol debe interrumpirse inmediato y el paciente debe consultar con el médico.

Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluido fluconazol, se ha asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la fase posterior a la comercialización, se han notificado casos muy raros de prolongación del intervalo QT y de *Torsade de pointes* en pacientes que tomaban Fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo confusos, tales como alteración anatómica del corazón, anomalías electrolíticas y/o medicación concomitantes que podrían haber contribuido a su aparición.

Fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante de otros medicamentos conocidos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan entre el citocromo P450 (CYP 3A4) está contraindicado (ver secciones 3.3 y 3.5).

Halofantrina

Se ha demostrado que la Halofantrina prolonga el intervalo QTc a la dosis terapéutica recomendada y es un sustrato del CYP3A4. Por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 3.5).

Reacciones dermatológica

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

Hipersensibilidad

En casos raros se ha notificado anafilaxis (ver sección 3.3).

Citocromo P450

El Fluconazol es un potente inhibidor del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. El fluconazol

también inhibe el CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con Fluconazol Xx y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, (ver sección 3.5).

Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg/día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones 3.3 y 3.5).

Insuficiencia suprarrenal

Ketoconazol es conocido por causar insuficiencia suprarrenal y ello podría ser raras veces aplicable al fluconazol.

La insuficiencia suprarrenal relativa al tratamiento concomitante con prednisona se describe en la sección 3.5.

Excipientes

Este producto contiene Lactosa, 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.

3.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Cisaprida: Se han reportado casos de eventos cardíacos entre las cuales se incluye *Torsade de pointes* en pacientes a los que se administró concomitante de fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado ha reportado que la administración concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y 20 mg de cisaprida cuatro veces al día conlleva un incremento significativo de los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida y fluconazol está contraindicado (ver sección 3.3).

Terfenadina: Se han llevado a cabo estudios de interacción debido a la aparición de episodios de disritmia cardíacas graves al prolongarse del intervalo QTc en pacientes tratados concomitante con otros antimicóticos azólicos y terfenadina. Un estudio realizado con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no ha demostrado un prolongamiento del intervalo QTc. Otro estudio con dosis diarias de fluconazol de 400 mg y 800 mg demostró que fluconazol en dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando esta se recibe concomitantemente. El uso concomitante de fluconazol a dosis de 400 mg/día o superiores y terfenadina está contraindicado (ver sección 3.3). 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 y Astemizol puede disminuir el aclaramiento del Astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de Astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *Torsade de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y Astemizol está contraindicado (ver sección 3.3).

Pimozida: Aunque no se han realizado estudios *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol y Pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de Pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de Pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *Torsade de Pointes*. La administración concomitante de fluconazol y Pimozida está contraindicada (ver sección 3.3).

Quinidina: Aunque no se han realizado estudios *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol y Quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de Quinidina. El uso de Quinidina

ha sido asociado con una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *Torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y Quinidina está contraindicada (ver sección 3.3).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *Torsade de Pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicado (ver sección 3.3).

El uso concomitante de los siguientes medicamentos no está recomendado:

Amiodarona: La administración concomitante de fluconazol con amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando ambos medicamentos se administran juntos, en particular con altas dosis de fluconazol (800mg).

Halofantrina: El fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la halofantrina a causa de un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de Fluconazol y Halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongamiento del intervalo QT, *Torsade de Pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Por lo tanto, debe evitarse (ver sección 3.4).

El uso concomitante de Fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar las precauciones o incluso ajustar la dosis:

Efectos de otros medicamentos sobre fluconazol

Rifampicina: El administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% de AUC y un 20% del acortamiento de la semivida del fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento de la dosis de fluconazol.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la administración concomitante de múltiples dosis de hidroclorotiazida en voluntarios sanos tratados con fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debe requerir un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que recibieron diuréticos de forma concomitante¹.

Estudios de interacción han demostrado que no hay cambios clínicamente significativos en la absorción del fluconazol cuando se administra fluconazol por vía oral con alimentos, cimetidina, antiácidos o radioterapia por trasplante de médula ósea.

Efectos del fluconazol en otros medicamentos

El fluconazol es un potente inhibidor del citocromo P450 (CYP) de la isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol también es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación, existe el riesgo de incrementar las concentraciones plasmáticas de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran en asociación con fluconazol. Por lo tanto habrá que tener precaución en la prescripción de esta asociación y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida del fluconazol el efecto inhibitorio del enzimático permanece de 4-5 días después de suspender el tratamiento, (ver sección 3.3).

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (400 mg) y Alfentanilo por vía intravenosa (20 g/kg) en voluntarios sanos, el AUC₁₀ de Alfentanilo se duplicó, probablemente por la inhibición de CYP3A4. Puede ser necesario ajustar la dosis de Alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: El Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento deben medirse 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 anfotericina B en 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 (Hematomas, 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 protombina 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 protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Benzodiazepina (efecto rápido), por 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, habiéndose observado 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 acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg/día) y celecoxib (200 mg), la C_{max} y AUC del celecoxib aumentan, respectivamente, 68% y 134%. En asociación con fluconazol, podría ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

Ciclofosfamida: La terapia combinada con Ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de la creatinina. Se debe tener gran consideración del 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 entre fentanilo y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo. Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por la isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, se debe tener bajo control al paciente porque podrían aparecer síntomas de miopatía y rabdomiólisis, y se debe monitorear la creatinina quinasa (CK). El tratamiento con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe ser interrumpido si se encuentra un aumento notable de la creatinina quinasa o si se diagnostica o sospecha de miopatía o rabdomiólisis.

Inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus)

Ciclosporina: El fluconazol aumenta significativamente la concentración y AUC de la ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol 200 mg/día y ciclosporina (2,7 mg/kg/día) se ha verificado un aumento de 1,8 de AUC de la ciclosporina. Los dos fármacos pueden ser utilizados en asociación, reduciendo la dosis de la ciclosporina dependiendo de la concentración de esta.

Everolimus: Si bien no se encuentran disponibles estudios *in vivo* o *in vitro*, el fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

Sirolimus: El fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del sirolimus, debido a la inhibición del metabolismo del sirolimus a través del CYP3A4 y la glicoproteína-P. Los dos fármacos pueden ser utilizados en asociación con un ajuste de la dosis del sirolimus, en base a los análisis efecto/concentración observados.

Tacrolimus: El 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 alteraciones farmacocinéticas significativas cuando tacrolimus se administra por vía endovenosa. Los aumentos de los niveles del tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis del tacrolimus administrada por vía oral en base a las concentraciones del tacrolimus.

Losartan: El fluconazol inhibe la conversión de losartan en su metabolito activo (E-31 74), el cual es responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de angiotensina II que se produce durante el tratamiento con losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: El fluconazol puede potenciar las concentraciones de la Metadona. Podría ser necesario un ajuste de la dosis de Metadona.

Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs):

La C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron 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 administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la C_{max} y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron 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 a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

Fenitoína: El fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la Fenitoína. La administración concomitante repetida de fluconazol 200 mg y 250mg Fenitoína por vía endovenosa causó un incremento del AUC₂₄ de fenitoína del 75% y de la C_{min} del 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, 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 ha desarrollado insuficiencia corticoadrenal aguda, al suspenderse 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 la 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 comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutin.

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la C_{max} 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.

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

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los 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 han llevado a cabo estudios específicos, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina), y conducir a neurotoxicidad, que se debe probablemente a un efecto inhibitorio en el CYP3A4.

Vitamina A: Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de un 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 (400 mg cada 12 horas durante 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol (400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la C_{max} y el AUC_T de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. 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_{max} 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 prolongó 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: En un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1.200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados y fluconazol a dosis múltiples. Fluconazol a dosis de 50 mg no produjo efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de fluconazol, el AUC de etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de múltiples dosis de fluconazol a dichas dosis, afecte a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Ivacaftor: La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), ha aumentado 3 veces la exposición a ivacaftor y 1,9 veces la exposición a hidroximetil-ivacaftor (M1). En los pacientes que se administran contemporáneamente inhibidores moderados de la isoenzima CYP3A, como fluconazol y eritromicina, se recomienda una reducción de la dosis de ivacaftor a 150 mg al día.

¹ Medida R. Protocol 245. Un estudio cruzado abierto, controlado con placebo para determinar cualquier efecto del tratamiento diurético concomitante sobre la farmacocinética de fluconazol en voluntarios sanos.

3.6. PRECAUCIONES DURANTE EL 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.

Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con Fluconazol durante el primer trimestre. Se ha notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalea, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radiohumeral) en niños cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de Fluconazol debido a coccidiodomycosis. 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 (ver sección 4.3).

No debe usarse Fluconazol durante el embarazo, a las dosis habituales y en tratamientos a corto plazo, a menos que sea claramente necesario. No debe utilizarse Fluconazol durante el embarazo, a dosis altas y/o en tratamientos prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Lactancia

El fluconazol pasa a la leche materna y alcanza concentraciones inferiores a los niveles plasmáticos. La lactancia puede ser continuada 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

El fluconazol no ha tenido efectos en la fertilidad de ratas machos o hembras (ver sección 4.3).

3.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos de fluconazol sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 3.8) que puedan surgir mientras toman fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

3.8. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas frecuentemente notificadas (>1/10) son cefalea, dolores abdominales, diarrea, náuseas, vómito, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y *rash*.

Durante el tratamiento con fluconazol se han observado y señalado las siguientes reacciones adversas, con las siguientes frecuencias: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), o frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimar sobre la base de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuente	Poco Frecuente	Raro
Trastornos de la sangre y del sistema Linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia.
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesias, mareos, alteración del gusto	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacas			<i>torsade de pointes</i> (ver sección 3.4), prolongación del QT (ver sección 3.4)

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómito, diarrea, náuseas	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca.	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa (ver sección 3.4), aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 3.4), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (ver sección 3.4).	Colestasis (ver sección 3.4), ictericia (ver sección 3.4), aumento de la bilirrubina (ver sección 3.4).	Insuficiencia hepática (ver sección 3.4), necrosis hepatocelular (ver sección 3.4), hepatitis (ver sección 3.4), daño hepatocelular (ver sección 3.4).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash (ver sección 3.4)	Erupción medicamentosa* (ver sección 3.4), urticaria (ver sección 3.4), prurito, aumento de la sudoración	Necrosis epidérmica tóxica, (ver sección 3.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 3.4), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 3.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia.
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga, malestar, astenia, fiebre	

*Incluyendo exantema fijo medicamentoso.

Población pediátrica

El tipo y la incidencia de las reacciones adversas y anomalías en las pruebas de laboratorio encontradas en el curso de los estudios clínicos pediátricos, con exclusión de la indicación para candidiasis genital, son comparables con los observados en los adultos.

3.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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

En el caso de sobredosis, puede ser necesario un tratamiento sintomático (con una adecuada terapia de soporte y lavado gástrico si fuera necesario).

El fluconazol se elimina en una mayor parte a través de la orina; la diuresis forzada incrementará muy probablemente la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Categoría farmacoterapéutica

Antimicóticos para uso sistémico, Derivados triazólicos.

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 período 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 voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Sensibilidad *in vitro*

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluye *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). La *C. glabrata* muestra una amplia gama de sensibilidad mientras que la *C. krusei* es resistente al fluconazol.

El fluconazol muestra a su vez actividad *in vitro* para *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* y también para las levaduras endémicas *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En los estudios de animales, existe una correlación entre los valores de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y la eficacia de la micosis experimental debido a las especies de *Candida spp.* En los estudios clínicos existe una correlación de casi 1:1 entre el AUC o la dosis de fluconazol. También existe una relación directa, aunque imperfecta, entre AUC o la dosis y una respuesta clínica eficaz al tratamiento de la candidiasis oral y en menor medida de la candidemia. Del mismo modo es menos probable la curación para las infecciones causadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismo de resistencia

La *Candida* spp ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Las cepas micóticas que han desarrollado uno o más de estos mecanismos de resistencia, muestran mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para fluconazol, lo que impacta negativamente sobre la eficacia clínica e *in vivo*

Se han comunicado casos de sobreinfecciones con especies de *Candida* diferentes a la *C. albicans*, que con frecuencia de forma inherente no son sensibles al fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). En estos casos podría ser necesaria una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de Corte (según EUCAST)

Sobre la base de los análisis de datos Farmacocinéticos/Farmacodinámicos PK/PD, en la sensibilidad *in vitro* y en la respuesta clínica, EUCAST-AFST (Comité Europeo de Evaluación de sensibilidad Antimicrobiana -Subcomité de Pruebas de sensibilidad a Antifúngicos) se han determinado los puntos de corte para el fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documento justificativo EUCAST para Fluconazol (2007)-versión 2).

Estos datos se han dividido en puntos de corte no relacionados con la especie, que han sido determinados principalmente en base a los datos de PK/PD y son independientes de la distribución de CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies, para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en el hombre. Los puntos de corte se ilustran en la siguiente tabla:

Antimicótico	Puntos de Corte relacionados con la especie (S≤/R>)					Puntos de Corte No relacionados con la especie ^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 son un objetivo pobre para la terapia con este medicamento.

IE = No existen suficientes evidencias de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para la terapia con el medicamento.

4.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración por vía 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 la 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 los 30 y 90 minutos postdosis. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el 1er día), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, al 2do día.

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 inhibidor selectivo de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 3.5). Fluconazol es además un inhibidor de la 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.

Datos de la Farmacocinética/Farmacodinamia

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (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 niños

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple y un estudio en neonatos prematuros. Los datos de uno de los estudios no pudieron ser interpretados debido a los cambios en la formulación durante dicho estudio. Se dispone de datos adicionales de un estudio de uso compasivo. Tras la administración de 2 a 8 mg/kg de fluconazol a niños con edades comprendidas entre 9 meses y 15 años, el AUC para 1 mg/kg de dosis fue de aproximadamente 38 µg·h/ml. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de fluconazol varió entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue aproximadamente 880

ml/kg. Tras una dosis única se observó una vida media de eliminación plasmática de fluconazol mas larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de fluconazol después de una administración de una única dosis de 3 mg/kg por vía intravenosa a niños de edades comprendidas entre 11 días y 11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo de edad fue de 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en neonatos está limitada a estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La edad media a la primera dosis fue de 24 horas (rango 9 a 36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75 a 1,10 kg) en 12 neonatos pretérmino con una media de gestación aproximadamente de 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo; se administraron un máximo de 5 perfusiones intravenosas de fluconazol de 6 mg/Kg cada 72 horas. La vida media (horas) fue 74 (rango 44 a 185) el primer día, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (rango 30 a 131) el día 7 y 47 (27 a 68) el día 13. El área bajo la curva (microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (rango 292 a 734) el día 7 y disminuyó hasta una media de 360 (rango 167 a 566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1.183 (rango 1.070 a 1.470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1.184 (rango 510 a 2.130) el día 7 y hasta 1.328 (rango 1.040 a 1.680) el día 13.

Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos con 65 años de edad o mayores que recibieron una única dosis oral de 50 mg de fluconazol. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La C_{max} fue de 1,54 µg/ml y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de 76,4 ± 20,3 µg.h/ml y la semivida media terminal fue de 46,2 horas. Estos datos farmacocinéticos son mayores que los valores análogos descritos para voluntarios varones jóvenes y sanos. El uso concomitante de diuréticos no alteró significativamente el AUC ni la C_{max}. Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

4.3. DATOS PRECLÍNICOS DE 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 ó 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.

Mutagénesis

Fluconazol, con o sin activación metabólica, ha resultado negativo en los test de mutagénesis con 4 cepas de *Salmonella Typhimurium*, en el sistema del linfoma L5178Y del ratón.

Los estudios citogenéticos in vivo (célula de la médula ósea del ratón, luego del suministro oral de

Fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a 1000 ug/ml) no han demostrado ninguna evidencia de mutaciones cromosómicas.

Toxicidad reproductiva:

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

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 ó 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 embrioletalidad en ratas y las anomalías fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación cráneo-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. Los efectos sobre el parto en ratas son consistentes con la propiedad específica de la especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 4.1).

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1. LISTA DE EXCIPIENTES

- Lactosa Monohidrato
- Croscarmelosa Sodica
- Dióxido de Silicio Coloidal
- Celulosa Microcristalina
- Estearato de Magnesio
- Lauril Sulfato de sodio
- Almidon Pregelatinizado

5.2. INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.3. FECHA DE EXPIRA

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

5.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

No Aplica.

6. REFERENCIA

AIFA
Fecha Revisión: Septiembre 2017
Zentiva Italia S.r.l.

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 2
Octubre / 2019
Alerta de Seguridad R.D. N°2251-2018-DIGEMID/DPF/MINSA