



## Documento Local de Producto

Título del documento de producto:	Fluconazol
Fecha CDS que reemplaza:	04 de noviembre de 2013
Fecha efectiva:	04 Noviembre de 2016
Versión CDS:	10.0

### 1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

DIFLUCAN

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DIFLUCAN contiene como ingrediente activo fluconazol 150 mg y 200 mg en presentación de cápsulas y 2 mg/mL en solución inyectable.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, solución inyectable.

### 4. DETALLES CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2 Posología y método de administración

La dosis diaria de fluconazol se debe basar en la naturaleza y gravedad de la micosis. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde a terapia con dosis única. La terapia para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples se debe continuar hasta cuando los parámetros clínicos o los exámenes de laboratorio indiquen que la infección activa por hongos ha cedido. Un periodo inadecuado de tratamiento puede llevar a la recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis por

criptococo o candidiasis orofaríngea recurrente suelen requerir terapia de mantenimiento para prevenir las recaídas.

EN LAS INSTRUCCIONES DE DOSIFICACIÓN QUE APARECEN A CONTINUACIÓN LA DOSIS DIARIA DE FLUCONAZOL ES LA MISMA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL (TABLETAS Y SUSPENSIÓN) E INTRAVENOSA DADO QUE LA ABSORCIÓN ORAL ES RÁPIDA Y CASI COMPLETA.

### Uso en adultos

1. En meningitis por criptococo y criptococosis en otros lugares, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido de 200 mg a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de la criptococosis dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero suele ser de por lo menos 6 a 8 semanas para la meningitis por criptococo.

Para la prevención de la recaída de la meningitis por criptococo en pacientes con SIDA, después que el paciente recibe un curso completo de terapia primaria, se le puede administrar el fluconazol por tiempo indefinido con una dosis diaria de 200 mg.

2. Para la candidemia, candidiasis diseminada y candidiasis invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguido de 200 mg al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis se puede incrementar a 400 mg al día. La duración de tratamiento se basa en la respuesta clínica.
3. Para la candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 a 100 mg una vez al día durante 7 a 14 días. Si es necesario, se puede continuar el tratamiento durante tiempos más largos en pacientes que presentan deterioro severo de la función inmunológica. Para la candidiasis oral atrófica asociada con prótesis, la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días administrada al mismo tiempo con medidas antisépticas locales de la prótesis.

Para otras candidiasis de las mucosas exceptuada la candidiasis genital (véase más adelante) (p.ej., esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, etc.) la dosis efectiva usual es de 50 a 100 mg al día, por 14-30 días.

En prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después que el paciente recibe un curso completo de terapia primaria, se le puede administrar fluconazol en dosis de 150 mg una vez a la semana.

4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal, se debe administrar fluconazol 150 mg en dosis única oral.

A fin de reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente, se puede usar una dosis de 150 mg una vez al mes. La duración de la terapia debe ser individualizada, pero varía de 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden necesitar dosificaciones más frecuentes.

Para la balanitis por *Candida*, se debe administrar fluconazol 150 mg en dosis única oral.

5. La dosificación recomendada de fluconazol para la prevención de candidiasis es de 50 mg a 400 mg una vez al día, basada en el riesgo que tiene el paciente que le sobrevenga una infección por hongos. En los pacientes de alto riesgo de infección sistémica, p.ej., aquellos en quienes se prevé que van a tener una neutropenia profunda o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración del fluconazol debe comenzar varios días antes de la aparición prevista de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos haya ascendido por encima de 1000 células/mm<sup>3</sup>.
6. En las micosis endémicas profundas, se pueden requerir dosis de 200 mg a 400 mg todos los días hasta por 2 años. La duración de la terapia debe ser individualizada pero oscila entre 11 a 24 meses en la coccidioidomicosis, 2 a 17 meses en la paracoccidioidomicosis, 1-16 meses en la esporotricosis y 3 a 17 meses en la histoplasmosis.

### Uso en niños

Igual que sucede en infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. En los niños no se debe sobrepasar la dosificación máxima diaria del adulto. El fluconazol se administra en dosis única diaria.

La dosificación recomendada del fluconazol en la candidiasis de las mucosas es de 3 mg/kg al día. Se puede usar una dosis de carga de 6 mg/kg en el primer día para alcanzar el estado estable con mayor rapidez.

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica y de la criptococosis, la dosificación recomendada es de 6 a 12 mg/kg al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Para la supresión de la recaída de la meningitis criptocócica en niños con SIDA la dosis recomendada de fluconazol es de 6 mg/kg una vez al día.

Para la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos que se consideran en riesgo como consecuencia de neutropenia secundaria a quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 mg/kg a 12 mg/kg al día, dependiendo del grado y duración de la neutropenia inducida (véase Uso en adultos). (En el caso de niños con deterioro de la función renal, véase Uso en pacientes con deterioro de la función renal).

#### Uso en niños menores de 4 semanas de edad

Los recién nacidos excretan lentamente el fluconazol. En las primeras 2 semanas de vida, se debe usar la misma dosificación mg/kg que se usa en niños mayores, pero se debe administrar cada 72 horas. Durante las semanas 3 y 4 de vida, se debe dar la misma dosis cada 48 horas.

#### Uso en ancianos

Cuando no hay evidencia de deterioro de la función renal, se deben seguir las recomendaciones normales de dosificación. En los pacientes que tienen deterioro de la función renal (depuración de creatinina <50 ml/min) el esquema de dosificación se debe ajustar como se describe más adelante.

#### Uso en pacientes con deterioro de la función renal

El fluconazol se excreta predominantemente por la orina en forma de fármaco no modificado. No es necesario hacer ajustes de la terapia de dosis única. En los pacientes (incluidos los niños) que tienen deterioro de la función renal y van a recibir dosis múltiples de fluconazol, se debe dar una dosis de carga inicial de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (según la indicación) debe ser administrado como se describe en la Tabla 1:

Tabla 1: Dosis diaria

<u>Depuración de creatinina (ml/min)</u>	<u>Dosis recomendada (%)</u>
>50	100
≤ 50 (sin diálisis)	50
Diálisis regular	100 después de cada diálisis

Los pacientes en diálisis 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 la depuración de creatinina

## Administración

El fluconazol se puede administrar bien sea por vía oral o por infusión intravenosa a una velocidad que no exceda 10 ml/minuto; la vía dependerá del estado clínico del paciente. Al cambiar de la vía intravenosa a la oral, o viceversa, no hay necesidad de cambiar la dosis diaria. El fluconazol viene formulado en solución de cloruro de sodio 0,9%, cada 200 mg (frasco de 100 ml) contienen 15 mmol de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>. Dado que el fluconazol viene diluido en solución salina, en los pacientes que requieren restricción de sodio o líquidos, hay que tener en mente la velocidad de administración del fluido.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos.

La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400 mg/día o mayores, de acuerdo con los resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples. La administración conjunta con otros fármacos que se conoce prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en los pacientes que reciben fluconazol (véase la Sección 4.4 **Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso** y 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

### **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso**

Deberá evitarse el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Deberá considerarse medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres en edad fértil las cuales deberán ser continuadas durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final. (véase sección 4.6 Fertilidad, embarazo y la lactancia.)

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

Fluconazol ha sido asociado con unos pocos casos de toxicidad hepática seria que incluye muerte, sobre todo en pacientes con padecimientos médicos serios subyacentes. En los casos de hepatotoxicidad asociada con el fluconazol no se observó una relación obvia con la dosis diaria total, la

duración de terapia, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad por fluconazol por lo general ha sido reversible al suspender la terapia. En los pacientes que presentan anomalías en las pruebas de función hepática durante la terapia con fluconazol se debe vigilar la aparición de lesión hepática más seria. Se deberá interrumpir el fluconazol en caso que sobrevengan síntomas o signos clínicos concordantes con enfermedad hepática que puedan ser atribuibles al fluconazol.

Unos pocos pacientes han presentado reacciones cutáneas exfoliativas como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA son más proclives al desarrollo de reacciones cutáneas más graves a muchos fármacos. Si en un paciente que está siendo tratado por una infección micótica superficial sobreviene una erupción que se considera que puede ser atribuible al fluconazol, se debe suspender la terapia con este agente. Los pacientes que sufren infecciones micóticas invasivas/sistémicas y presentan erupciones, se deben vigilar estrechamente y suspenderles el fluconazol en caso que aparezcan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

La administración conjunta de fluconazol, en dosis menor de 400 mg/día, con terfenadina debe ser cuidadosamente vigilada (véase las Secciones 4.3 **Contraindicaciones** y 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

En pocos casos, igual que sucede con otros compuestos azólicos, se ha informado aparición de anafilaxia.

Algunos azoles, incluido el fluconazol, han sido asociados con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante vigilancia posterior al mercadeo, se han presentado unos muy pocos casos de prolongación del QT y torsades de pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos que tenían múltiples factores de riesgo que se prestan a confusión, como enfermedad cardíaca estructural, desequilibrios electrolíticos y uso concomitante de medicamentos que pueden haber contribuido al problema.

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen afecciones potencialmente proarrítmicas.

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción renal (ver también 4.2 **Posología y método de administración**).

El fluconazol es un potente inhibidor de la CYP2C9 y CYP2C19 y un inhibidor moderado de la CYP3A4. Se deben vigilar los pacientes tratados con fluconazol que reciben tratamiento concomitante con fármacos que

tienen una ventana terapéutica estrecha y son metabolizados a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (Ver sección 4.5 **Interacciones con otros Medicamentos y Otras formas de Interacción**).

El Diflucan® en cápsulas contiene lactosa y no se debe dar a pacientes que tengan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

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

***El uso concomitante de los siguientes productos medicinales está contraindicado:***

Cisaprida: hay informes de eventos cardiacos incluidos torsades de pointes en pacientes a quienes se administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que fluconazol 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día, administrados de forma concomitante acarrearán un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y prolongación del intervalo QTc. La administración conjunta de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol (véase la Sección **4.3 Contraindicaciones**).

Terfenadina: a causa de la aparición de arritmias cardiacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina, se llevaron a cabo estudios de interacción. En uno de ellos con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no fue posible demostrar prolongación en el intervalo QTc. En otro estudio con dosis diarias de 400 mg y 800 mg de fluconazol se demostró que el fluconazol en dosis de 400 mg al día o mayores incrementa en grado significativo los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o mayor con terfenadina está contraindicado (véase la Sección **4.3 Contraindicaciones**). La administración conjunta de fluconazol en dosis inferior a 400 mg/día con terfenadina debe ser vigilado estrechamente.

Astemizol: la administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conllevar prolongación del QT y con rara ocurrencia *torsades de pointes*. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada (véase la sección **4.3 Contraindicaciones**).

Pimozida: si bien no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar lugar a inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas

de pimozida puede conllevar prolongación del QT y rara ocurrencia de *torsades de pointes*. La administración conjunta de fluconazol y pimozida está contraindicada (véase la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Quinidina: aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede producir inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada. (véase la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y en consecuencia muerte cardíaca súbita. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada (véase la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

***El uso concomitante de los siguientes productos medicinales conlleva toma de precauciones y ajustes de la dosis:***

#### **Efecto de otros productos medicinales sobre el fluconazol**

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

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

#### **Efecto de fluconazol sobre otros productos medicinales**

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 y 2C19 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de la CYP3A4. Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionaron arriba, existe el riesgo que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 administrados conjuntamente con fluconazol. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se usan estas combinaciones y los pacientes se deben someter a estrecha



vigilancia. El efecto de inhibición enzimática del fluconazol persiste durante 4-5 días después de la interrupción del tratamiento debido a la larga vida media del fluconazol. (Ver sección 4.3 **Contraindicaciones**).

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

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

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

Anticoagulantes: en un estudio de interacción, el fluconazol aumentó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina en varones sanos. En la experiencia posterior al mercadeo, igual que sucede con otros antimicóticos azólicos, se han informado eventos hemorrágicos (equimosis, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria, y melena), en asociación con incrementos del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol al mismo tiempo con warfarina. Se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de warfarina.

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

Benzodiazepinas (acción corta): luego de administración oral de midazolam, fluconazol dio lugar a incrementos sustanciales de las concentraciones y efectos psicomotores del midazolam. Este efecto sobre el midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral

del fluconazol, que cuando el fluconazol se da por vía intravenosa. Si se hace necesaria la terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que están siendo tratados con fluconazol, es preciso pensar en disminuir la dosis de la benzodiazepina y vigilar al paciente de forma adecuada.

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

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

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

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

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

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

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

Halofantrina: fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

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

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

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

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

Aunque no se ha estudiado específicamente, el fluconazol tiene potencial de aumentar la exposición sistémica de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que son metabolizados por el CYP2C9 (e.g. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda vigilar continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINES. Se puede necesitar ajuste de la dosificación de los AINE.

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

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

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

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

Saquinavir: fluconazol aumenta el área bajo la curva (ABC) de saquinavir en aproximadamente 50%, la C<sub>máx</sub> en aproximadamente 55% y reduce la depuración de saquinavir en aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y la inhibición de la P-glucoproteína. Se puede necesitar ajuste de la dosificación de saquinavir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Voriconazol (inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19): la administración concomitante de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante un día, luego 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol vía oral (400 mg en el día 1, luego 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 6 sujetos sanos de sexo masculino resultó en un aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de voriconazol en un promedio del 57% (90% CI: 20%, 107%) y el 79% (90% CI: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio con 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción en la dosis y / o la frecuencia de

administración de voriconazol y fluconazol no eliminó o disminuyó este efecto. La administración concomitante de voriconazol y fluconazol en cualquier dosis no es recomendada.

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

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

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

##### Uso durante el Embarazo

Deberá evitarse el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Deberá considerarse medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres en edad fértil las cuales deberán ser continuadas durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final.

Se han reportado casos de aborto espontáneo y anomalías congénitas en lactantes cuyas madres fueron tratadas con 150 mg de fluconazol en dosis única o repetida en el primer trimestre.

Uso en el embarazo: categoría C/D. Se debe evaluar si el beneficio para la madre sobrepasa el riesgo para el feto.

Hay informes de múltiples anomalías congénitas en bebés cuyas madres habían recibido tratamiento durante 3 meses o más con dosis altas (400mg/día a 800 mg/día) de fluconazol para coccidioidomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no está clara. Se han observado efectos adversos fetales en animales sólo con altas dosis asociadas con toxicidad materna. No hubo efectos fetales con 5 mg/kg o 10 mg/kg; se observaron incrementos en variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retardo en la osificación con 25 mg/kg y 50 mg/kg y más. Con dosis de 80 mg/kg a 320 mg/kg (aproximadamente 20-60 veces la dosis humana recomendada) se aumentó la embrioletalidad en ratas y las anomalías fetales incluyeron

costillas onduladas, paladar hendido y anomalía de la osificación craneofacial. Estos efectos concuerdan con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y pueden ser el resultado de efectos conocidos de disminución de los estrógenos sobre el embarazo, la organogénesis y el parto.

Casos publicados describen un modelo distintivo y poco común de defectos de nacimiento entre los bebés cuyas madres recibieron dosis altas (400-800 mg / día) de fluconazol durante la mayor parte o la totalidad del primer trimestre del embarazo. Las características que se observan en estos niños incluyen: braquicefalia, caras anormales, desarrollo anormal de la bóveda craneal, paladar hendido, inclinación femoral, costillas delgadas y huesos largos, artrogriposis y enfermedad cardíaca congénita.

#### Uso durante la lactancia

Se encontró fluconazol en la leche humana en concentraciones similares a las del plasma, por tanto su uso en madres lactantes no se recomienda.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias**

Al conducir vehículos u operar maquinarias se deberá tener en cuenta que ocasionalmente puede ocasionar mareo o convulsiones.

#### **4.8 Efectos indeseables**

El fluconazol en general es bien tolerado.

En algunos pacientes, sobre todo los que padecen enfermedades serias subyacentes como SIDA y cáncer, se han observado anomalías en los resultados de las pruebas de función renal y hematológica y anomalías hepáticas (véase la Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para el uso**) durante el tratamiento con fluconazol y los agentes comparativos, pero no están claros el significado clínico y la relación con el tratamiento.

Se han observado e informado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $\leq 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos indeseables</b>
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	Raro	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Raro	Anafilaxia, angioedema
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	Raro	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipopotasemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco común	Insomnio, somnolencia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Común	Cefalea
	Poco común	Convulsiones, mareo, parestesias, disgeusia
	Raro	Temblor
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>	Poco común	Vértigo
<b>Trastornos cardiacos</b>	Raro	<i>Torsades de pointes</i> , prolongación del QT
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Común	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito
	Poco común	Dispepsia, flatulencia, boca seca
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Común	Aumento de la aminotransferasa de alanina, aumento de la aminotransferasa de aspartato, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Poco común	Colestasis, ictericia, aumento de las bilirrubinas
	Raro	Toxicidad hepática, incluidos raros casos de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular



<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	Común	Erupción
	Poco común	Prurito, urticaria, diaforesis, erupción medicamentosa
	Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, edema facial, alopecia
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso</b>	Poco común	Mialgia
<b>Trastornos generales y problemas del sitio de administración</b>	Poco común	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre

#### Población pediátrica

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

#### **4.9 Sobredosis**

Hay informes de sobredosis con fluconazol acompañada de alucinaciones y comportamiento paranoide.

En el evento de sobredosis puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado gástrico si es necesario).

El fluconazol se excreta en su mayor parte por la orina; la diuresis de volumen forzado probablemente incrementa la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente 50%.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Derivados triazólicos, Código ATC J02AC.

El fluconazol, un agente antimicótico triazólico, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esterol por el hongo.

El fluconazol administrado tanto por vía oral como por vía intravenosa fue activo en diversos modelos de infección micótica en animales. Se ha demostrado actividad contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Candida* spp, incluidas candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos; infecciones por *C. neoformans*, incluidas las intracraneanas; con *Microsporum* spp; y con *Trichophyton* spp. También se ha demostrado que fluconazol es activo en modelos animales de micosis endémicas, incluidas infecciones con *Blastomyces dermatitides*; con *Coccidioides immitis*, incluida la infección intracraneana; y con *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunosuprimidos.

Hay informes de casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de la *C. albicans*, las cuales suelen tener insensibilidad inherente al fluconazol (p.ej., *Candida krusei*). Dichos casos pueden requerir terapia antimicótica alterna.

El fluconazol tiene alta especificidad por las enzimas del hongo dependientes del citocromo P-450.

Se ha demostrado que el fluconazol en dosis de 50 mg al día hasta por 28 días no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en los machos o las concentraciones de esteroides en hembras de edad reproductiva. El fluconazol 200 a 400 mg al día no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en voluntarios sanos de sexo masculino. Estudios de interacción con antipirina indican que las dosis únicas o múltiples de fluconazol 50 mg no afectan su metabolismo.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares luego de la administración por vía intravenosa u oral. Después de la administración oral el fluconazol se absorbe bien, y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) son de más de 90% de los niveles que se alcanzan después de la administración intravenosa. La absorción oral no se afecta por la ingestión concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en estado de ayuno se presentan entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Hacia el día 4 al 5 se alcanza 90% de los niveles del estado estable con múltiples dosis una vez al día.

La administración de dosis de carga (en el día 1), de dos veces la dosis diaria usual, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estable hacia el día 2. El volumen de distribución aparente se aproxima al del agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11%-12%).

El fluconazol alcanza buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis por hongos los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.

Fluconazol alcanza concentraciones elevadas en la piel, en el estrato córneo, dermis-epidermis y glándulas sudoríparas, superiores a las concentraciones séricas. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g, y 7 días después de terminar el tratamiento la concentración aún fue de 5,8 µg/g. Con dosis de 150 mg una vez al día, la concentración del medicamento en el estrato córneo para el día 7 fue de 23,4 µg/g, y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en uñas sanas, después de 4 meses de tratamiento con dosis semanal de 150 mg fue 4,05 µg/g y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; fluconazol fue aún detectable en muestras ungueales tomadas 6 meses después de terminado el tratamiento. La principal ruta de excreción es la renal: aproximadamente 80% de la dosis administrada aparece en la orina en forma de fármaco no modificado. La depuración del fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

La vida media larga de eliminación plasmática sirve de base para la terapia con dosis única para la candidiasis vaginal, una vez al día y una vez a la semana para otras indicaciones.

En un estudio se compararon las concentraciones en saliva y en plasma de una dosis única de 100 mg de fluconazol administrada en una cápsula o en suspensión oral mediante enjuague y retención en la boca durante 2 minutos seguido de deglución. La concentración máxima del fluconazol en saliva con la suspensión oral se observó 5 minutos después de la ingestión, y fue 182 veces más alta que la máxima concentración en saliva con la cápsula, la cual tuvo lugar 4 horas después de la ingestión. Después de cerca de 4 horas, las concentraciones del fluconazol en saliva fueron similares. El ABC (0-96) media en la saliva fue significativamente mayor con la suspensión que con la cápsula. No hubo diferencia significativa en la velocidad de eliminación de la

saliva o en los parámetros farmacocinéticos del plasma entre las dos formulaciones.

### Farmacocinética en niños

En los niños se han informado los siguientes datos de farmacocinética, como se indica en la Tabla 2:

Tabla 2: Datos farmacocinéticos en niños

<b>Edad estudiada</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Vida media (horas)</b>	<b>ABC (µg.h/ml)</b>
11 días – 11 meses	Única-IV 3mg/kg	23	110,1
9 meses- 13 años	Única-Oral 2mg/kg	25,0	94,7
9 meses- 13 años	Única-Oral 8mg/kg	19,5	362,5
5 años – 15 años	Múltiple-IV 2mg/kg	17,4*	67,4*
5 años – 15 años	Múltiple-IV 4mg/kg	15,2*	139,1*
5 años – 15 años	Múltiple-IV 8mg/kg	17,6*	196,7*
Edad media 7 años	Múltiple-Oral 3mg/kg	15,5	41,6

**\*Denota día final**

En bebés prematuros (edad gestacional cercana a las 28 semanas), la administración intravenosa de fluconazol en dosis 6mg/kg se dio cada tercer día durante un máximo de cinco dosis mientras que los prematuros estaban en la unidad de cuidados intensivos. La vida media (horas) fue de 74 (intervalo 44-185) en el día 1, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (intervalo 30-131) en el día 7 y 47 (intervalo 27-68) en el día 13.

El ABC (µg.h/ml) fue de 271 (intervalo 173-385) en el día 1, y aumentó con una media de 490 (intervalo 292-734) en el día 7 y disminuyó con una media de 360 (intervalo 167-566) en el día 13.

El volumen de distribución (ml/kg) fue de 1183 (intervalo 1070-1470) en el día 1, y aumentó con el tiempo hasta una media de 1184 (intervalo 510-2130) en el día 7 y 1328 (intervalo 1040-1680) en el día 13.

### Farmacocinética en ancianos

Se hizo un estudio de farmacocinética en 22 sujetos, de 65 años de edad o más que recibieron una dosis única oral de 50 mg de fluconazol. Diez de ellos recibían diuréticos concomitantes. La  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 1,54  $\mu\text{g/ml}$  y se presentó a las 1,3 horas post-dosis. La media del ABC fue de  $76,4 \pm 20,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , y el promedio de la vida media terminal fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que valores análogos informados para voluntarios sanos más jóvenes de sexo masculino. La administración conjunta de diuréticos no alteró en grado significativo el ABC o la  $C_{m\acute{a}x}$ . Además, la depuración de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco recobrado sin cambios en la orina (0-24 horas, 22%) y los estimativos de depuración renal del fluconazol (0,124 ml/min/kg) para los ancianos en general fueron más bajos que para los voluntarios más jóvenes. De esta manera, la alteración de la disposición del fluconazol en los ancianos parece estar relacionada con una disminución de la función renal que es característica de este grupo. Una gráfica de la vida media terminal de eliminación de cada sujeto frente a su depuración de creatinina comparada con la curva de la vida media predicha – depuración de creatinina derivada de sujetos normales y de sujetos con grados diversos de insuficiencia renal, indicó que 21 de 22 sujetos cayeron dentro del límite de confianza de 95% de las curvas de vida media predicha – depuración de creatinina. Estos resultados concuerdan con la hipótesis que los valores más altos de los parámetros farmacocinéticos observados en los sujetos ancianos comparados con los voluntarios jóvenes sanos de sexo masculino se deben a disminución de la función renal que es de esperar en los ancianos.

## **5.3 Datos de seguridad preclínica**

### Carcinogénesis

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5, 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis humana recomendada). Las ratas machos tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron mayor incidencia de adenomas hepatocelulares.

### Mutagénesis

El fluconazol, con o sin activación metabólica, dio negativo en las pruebas de mutagenicidad en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium*, y en el sistema de linfoma de ratón L5178Y. Los estudios citogenéticos *in vivo* (células de médula ósea murina, luego de la administración oral de fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos al fluconazol a 1000 µg/ml) no mostraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

#### Afectación de la fertilidad

El fluconazol no afectó la fertilidad en ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diaria de 5, 10 o 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5, 25 o 75 mg/kg, aunque el comienzo del trabajo de parto se retrasó levemente con la dosis de 20 mg/kg por vía oral. En un estudio perinatal intravenoso en ratas con dosis de 5 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, se observaron distocia y prolongación del parto en unas pocas hembras con 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la dosis humana recomendada) y 40 mg/kg, pero no con 5 mg/kg. Los trastornos del parto se vieron reflejados por un ligero aumento en el número de cachorros mortinatos y la disminución de la supervivencia neonatal con estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en las ratas concuerdan con la propiedad de disminuir los estrógenos que es específica de esta especie con dosis altas de fluconazol. Dicho cambio hormonal no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol (véase la Sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas**).

## **6 DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **Incompatibilidades**

El fluconazol en infusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

- a) Dextrosa 20%
- b) Solución de lactato de Ringer
- c) Solución de Hartmann
- d) Cloruro de potasio en dextrosa
- e) Bicarbonato de sodio 4,2%
- f) Aminofusina
- g) Solución salina normal

El fluconazol se puede infundir a través de una vía ya existente con una de las soluciones arriba mencionadas. Si bien no se han anotado incompatibilidades específicas, no se recomienda mezclar con otro medicamento antes de infundir.