# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan 10 mg/ml polvo para suspensión oral
Diflucan 40 mg/ml polvo para suspensión oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Diflucan 10 mg/ml polvo para suspensión oral
1 ml de suspensión reconstituida contiene 10 mg de fluconazol.
Excipientes con efecto conocido: 0,58 g de sacarosa, 1,13 mg de sodio y 2,38 mg de benzoato de sodio por cada 1 ml de suspensión reconstituida.

Diflucan 40 mg/ml polvo para suspensión oral
1 ml de suspensión reconstituida contiene 40 mg de fluconazol.
Excipientes con efecto conocido: 0,55 g de sacarosa, y 2,38 mg de benzoato de sodio por cada 1 ml de suspensión reconstituida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo blanco o casi blanco para preparar una suspensión oral blanca o casi blanca con sabor a naranja tras la reconstitución.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

<u>Diflucan está indicado en adultos para el tratamiento de:</u>

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4).
- Coccidioidomicosis (ver sección 4.4).
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) 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 la terapia local no sea apropiada.
- Dermatomicosis, incluidas las producidas por *Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando la terapia sistémica esté indicada.
- Tratamiento de la infección por *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando el uso de otros agentes antifúngicos no se considere apropiado.

<u>Diflucan está indicado en adultos para la profilaxis de:</u>

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Recaídas de Candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes con infección por VIH quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Reducir la incidencia de candidiasis vaginal recidivante (4 o más episodios al año)
- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre) (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

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

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

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

**4.2. Posología y forma de administración**

Posología

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

*Adultos*

| **Indicaciones** | | **Posología** | **Duración del tratamiento** |
|---|---|---|---|
| **Criptococosis** | - Tratamiento de la meningitis criptocócica | Dosis de carga: 400 mg el 1er día<br>Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg una vez al día | Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día |
| | - Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia | 200 mg una vez al día | Indefinido a la dosis de 200 mg al día |
| **Coccidioidomicosis** | | 200 mg a 400 mg una vez al día | 11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Candidiasis invasiva** | | Dosis de carga: 800 mg el 1er día<br>Dosis posteriores: 400 mg una vez al día | En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia |
| **Tratamiento de candidiasis de las mucosas** | - Candidiasis orofaríngea | Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día<br>Dosis posteriores:100 mg a 200 mg una vez al día | 7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos |
| | - Candidiasis esofágica | Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día<br>Dosis posteriores:100 mg a 200 mg una vez al día | 14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos |
| | - Candiduria | 200 mg a 400 mg una vez al día | 7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo |
| | - Candidiasis atrófica crónica | 50 mg una vez al día | 14 días |
| | - Candidiasis mucocutánea crónica | 50 mg a 100 mg una vez al día | Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos |
| **Profilaxis de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.** | - Candidiasis orofaríngea | 100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana | Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica |
| | - Candidiasis esofágica | 100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana | Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica |
| **Candidiasis genital** | - Candidiasis vaginal aguda<br>- Balanitis por *Candida* | 150 mg | Dosis única |
| | - Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año) | 150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento | Dosis de mantenimiento de 6 meses |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Dermatomicosis** | - *Tinea pedis,*<br>- *Tinea corporis,*<br>- *Tinea cruris,*<br>- Infecciones por *Candida* | 150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día | 2 a 4 semanas.<br>En caso de infección por Tinea pedis puede requerir tratamiento hasta 6 semanas |
| | - *Tinea versicolor* | 300 mg a 400 mg una vez a la semana | 1 a 3 semanas |
| | | 50 mg una vez al día | 2 a 4 semanas |
| | - *tinea unguium* (*onicomicosis*) | 150 mg una vez a la semana | El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de la uñas de manos o pies puede requerir de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas |
| **Profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada** | | 200 mg a 400 mg una vez al día | El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células/mm$^3$ |

<u>*Poblaciones especiales*</u>

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

*Pacientes con insuficiencia renal*
Diflucan se excreta predominantemente por la orina como principio activo inalterado. 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 la siguiente tabla:

| **Aclaramiento de creatinina (ml/min)** | **Porcentaje de dosis recomendada** |
|---|---|
| >50 | 100% |
| ≤50 (sin hemodiálisis) | 50% |
| Pacientes sometidos a hemodiálisis | 100% después de cada hemodiálisis |

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Pacientes con insuficiencia hepática*
Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática (ver secciones 4.4 y 4.8).

*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 está basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Diflucan se administra como una dosis única diaria.

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

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

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

*Adolescentes (de 12 a 17 años):*
Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cuál es la posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

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

*Neonatos a término (0 a 27 días):*
Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término (ver sección 5.2).

| **Grupo de edad** | **Posología** | **Recomendaciones** |
|---|---|---|
| Neonatos a término (0 a | Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y | No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | |
|---|---|---|
| 14 días) | niños cada 72 horas | horas |
| Neonatos a término (15 a 27 días) | Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas | No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas |

Forma de administración

Diflucan se puede administrar oralmente (cápsulas, polvo para suspensión oral y jarabe) o mediante perfusión intravenosa (solución para perfusión), 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.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y la concentración más adecuadas según la edad, el peso y la dosis. La formulación en cápsulas no está adaptada para su uso en bebés ni en niños pequeños. Están disponibles formulaciones líquidas orales de fluconazol que son más adecuadas en esta población.

Diflucan puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos.

Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. La suspensión reconstituida será una suspensión blanca o casi blanca con sabor a naranja.

Para la conversión de la dosis del polvo para suspensión oral de mg/ml a ml/kg de peso corporal para los pacientes pediátricos, ver la sección 6.6.

En pacientes adultos, calcular la dosis en ml para administrar de acuerdo a la posología recomendada en mg y a la concentración del producto.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

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

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

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

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

Sistema renal



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal
Se sabe que ketoconazol provoca insuficiencia suprarrenal; esto también podría ser aplicable a fluconazol, aunque solo se ha observado en raras ocasiones.
Para la insuficiencia suprarrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona, ver sección 4.5 "**Efectos de fluconazol en otros medicamentos".**

Sistema hepatobiliar
Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

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

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

Sistema cardiovascular
Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición directa de la corriente rectificadora de los canales de potasio ($I_{kr}$). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede ampliar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de *torsade de pointes* en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y *torsade de pointes*.

Diflucan debe ser administrado con precaución a pacientes con condiciones potencialmente arritmogénicas.

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

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

Reacciones dermatológicas
Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Los pacientes con infección por VIH están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones vesiculares o eritema multiforme.

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

Citocromo P450
Fluconazol es un inhibidor moderado del CYP2C9 y del CYP3A4. Fluconazol también es un inhibidor potente del CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con Diflucan y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

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

Candidiasis
Los estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Éstas a menudo son resistentes de forma inherente (por ejemplo, *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una sensibilidad reducida a fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecciones pueden requerir un tratamiento antifúngico alternativo secundario al fracaso del tratamiento. Por tanto, se aconseja a los médicos prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de la resistencia en varias especies de *Candida* al fluconazol.

Excipientes
Diflucan polvo para suspensión oral contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.
Una dosis de 10 ml contiene 5,5 g o más de sacarosa, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.
Puede dañar los dientes si se utiliza por períodos más largos de 2 semanas.

Diflucan polvo para suspensión oral contienen benzoato de sodio. El frasco de 60 ml de capacidad contiene 83 mg de benzoato de sodio por frasco, lo que es equivalente a 2,38 mg/ml.

El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Cuando se reconstituye, una dosis de 1 ml de Diflucan 10 mg/ml polvo para suspensión oral contiene 1,13 mg de sodio. Esto es equivalente al 4.5% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio por adulto.

Cuando se reconstituye, una dosis de 20 ml de Diflucan 40 mg/ml polvo para suspensión oral contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

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

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre los que se incluye *torsade de pointes* en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardiacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio realizado con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

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

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

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

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

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

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

*El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos debe usarse con precaución:*

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Efecto de otros medicamentos en fluconazol

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

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

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de varias dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Con un efecto de dicha magnitud, no debería ser necesario modificar la pauta posológica de fluconazol en los sujetos que reciben diuréticos de forma concomitante.

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor moderado del citocromo P450 (CYP) isoenzimas 2C9 y 3A4. Fluconazol es además un inhibidor potente del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con alguno de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3).

Abrocitinib: fluconazol (inhibidor de CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentó la exposición de la fracción activa de abrocitinib en un 155%. Si se administra junto con fluconazol, ajuste la dosis de abrocitinib como se indica en la información de la ficha técnica de abrocitinib.

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 μg/kg) en voluntarios sanos, el $AUC_{10}$ de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4.
Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

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

Amfotericina B: La administración concomitante de fluconazol y amfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de 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 o derivados de la indandiona a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante warfarina.

Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron 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 aumentaron 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). 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: El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la $C_{max}$ y el AUC de celecoxib en un 68% y un 134%, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener 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 del 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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y de rabdomiólisis aumenta (dependiente de la dosis) cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina (disminución del metabolismo hepático de la estatina). Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiólisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (CK). El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe interrumpirse si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiólisis. Pueden ser necesarias dosis más bajas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa según se indica en la ficha técnica de las estatinas.

Ibrutinib: Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, aumentan las concentraciones plasmáticas de ibrutinib y pueden incrementar el riesgo de toxicidad. Si no se puede evitar la combinación, reduzca la dosis de ibrutinib a 280 mg una vez al día (2 cápsulas) durante la duración del uso del inhibidor y realice una monitorización clínica del paciente.

Ivacaftor (solo o combinado con medicamentos de la misma clase terapéutica)**:** La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición en 1.9 veces a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1). Es necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor (solo o combinado) según se indica en la ficha técnica de ivacaftor (solo o combinado).

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

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

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

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

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

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Lurasidona: Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, pueden incrementar la concentración plasmática de lurasidona. Si no se puede evitar su uso concomitante, reduzca la dosis de lurasidona como se indica en la ficha técnica de lurasidona.

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La $C_{max}$ 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: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del $AUC_{24}$ de fenitoína del 75% y de la Cmin 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 desarrolló una insuficiencia corticoadrenal aguda al suspender el tratamiento con fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses. Probablemente, la retirada de fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento en el metabolismo de 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.

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

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la Cmax 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.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sulfonilureas: Se ha demostrado que 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.

Tofacitinib: La exposición a tofacitinib se incrementa cuando tofacitinib se administra de manera simultánea con medicamentos que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Por lo tanto, se recomienda la reducción de la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día cuando se combinen dichos medicamentos.

Tolvaptán: Cuando tolvaptán, un sustrato del CYP3A4, se administran concomitante con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, se incrementa significativamente la exposición a tolvaptán (200% en AUC; 80% en $C_{max}$) con el riesgo de incremento significativo en las reacciones adversas, particularmente la diuresis, deshidratación y fallo renal agudo. En caso de uso concomitante, la dosis de tolvaptán debe ser reducida como se indica en la información de prescripción de tolvaptán y el paciente debe ser monitorizado frecuentemente por cualquier reacción adversa asociada con tolvaptán.

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

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

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 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 $AUC_{\tau}$ 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.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Después del tratamiento con una dosis única, se recomienda un período de reposo farmacológico de una semana (que corresponde a 5-6 semividas) antes de que la paciente se quede embarazada (ver sección 5.2).

Para ciclos de tratamiento más largos, puede considerarse el uso de métodos anticonceptivos, según proceda, en las mujeres en edad fértil durante todo el período de tratamiento y durante una semana después de la última dosis.

Embarazo

Los estudios observacionales indican un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer y/o el segundo trimestre en comparación con las mujeres no tratadas con fluconazol o las tratadas con azoles tópicos durante el mismo período.

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de ≤ 150 mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a fluconazol oral durante el primer trimestre se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente un caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas ≤ 450 mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente cuatro casos adicionales por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue 1,29 (IC del 95 %: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral y 1,98 (IC del 95 %: 1,23 a 3,17) para dosis superiores a 450 mg de fluconazol.

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas con el uso de fluconazol durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. Sin embargo, un metaanálisis de 5 estudios observacionales en los que participaron varios miles de mujeres embarazadas expuestas a fluconazol durante el primer trimestre revela un riesgo de malformaciones cardíacas entre 1,8 y 2 veces mayor en comparación con las mujeres que no usaron fluconazol o usaron azoles tópicos.

Los informes de casos describen un patrón de anomalías congénitas entre los lactantes cuyas madres recibieron una dosis alta (entre 400 y 800 mg/día) de fluconazol en el embarazo durante tres meses o más, en el tratamiento de la coccidioidomicosis. Las anomalías congénitas observadas en estos lactantes comprenden braquicefalia, orejas displásicas, fontanelas anteriores gigantes, fémur arqueado y sinostosis humero-radial. La relación causal entre el uso de fluconazol y estas anomalías congénitas es incierta.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No debe utilizarse 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

Fluconazol pasa a la leche materna alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas (ver sección 5.2). Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única de 150 mg de fluconazol. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o después de una dosis elevada de fluconazol. Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de Diflucan por parte de la madre, así como cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a Diflucan o a la afección materna subyacente.

Fertilidad

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

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

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

**4.8. Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad:
Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en relación con el tratamiento con fluconazol (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥1/100 a <1/10) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y erupción.

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

| **Sistema de clasificación por órganos** | **Frecuentes** | **Poco frecuentes** | **Raros** | **Frecuencia no conocida** |
|---|---|---|---|---|
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | | Anemia | Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia | |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | Anafilaxia | |
| **Trastornos del** | | Disminución del | Hipercolesterolemia, | |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **metabolismo y de la nutrición** | | apetito | hipertrigliceridemia, hipopotasemia | |
| **Trastornos psiquiátricos** | | Somnolencia, insomnio | | |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Cefalea | Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto | Temblor | |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | | Vértigo | | |
| **Trastornos cardíacos** | | | *Torsade de pointes* (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4) | |
| **Trastornos gastrointestinales** | Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea | Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca | | |
| **Trastornos hepatobiliares** | Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver sección 4.4) | Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), aumento de bilirrubina (ver sección 4.4) | Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular(ver sección 4.4) | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Erupción (ver sección 4.4) | Erupción medicamentosa* (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, aumento en la sudoración | Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia | Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | | Mialgia | | |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | | Fatiga, malestar general, astenia, fiebre | | |

*incluida la erupción medicamentosa fija

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

### 4.9. Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos. Código ATC: J02 AC01

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 esteroles 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.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sensibilidad *in vitro*

*In vitro*, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis). C. glabrata* muestra una sensibilidad reducida a fluconazol, mientras que *C. krusei* y *C. auris* son resistentes a fluconazol. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y el punto de corte epidemiológico (ECOFF por sus siglas en inglés) de fluconazol para *C. guilliermondii* son más altos que para *C. albicans*.

Fluconazol también presenta actividad *in vitro* frente a *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* así como mohos endémicos *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Mecanismo de resistencia

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

En especies de *Candida* generalmente sensibles, el mecanismo de desarrollo de resistencia más frecuente implica a las enzimas diana de los azoles, que son responsables de la biosíntesis del ergosterol. La resistencia puede ser causada por una mutación, un aumento de la producción de una enzima, los mecanismos de salida del fármaco o el desarrollo de vías compensatorias.

Se han comunicado casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, que a menudo tienen una sensibilidad reducida (*C. glabrata*) o resistencia a fluconazol (por ejemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Tales infecciones pueden necesitar un tratamiento antifúngico alternativo. Los mecanismos de resistencia no se han aclarado completamente en algunas especies de Candida intrínsecamente resistentes (*C. krusei*) o emergentes *(C. auris).*

Puntos de corte del EUCAST

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), en la sensibilidad *in vitro* y en la respuesta clínica (EUCAST-AFST) (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana - Subcomité de Pruebas de Sensibilidad a Antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol (2020) – versión 3; Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana, Tablas de puntos de corte para la interpretación de CMI para los antifúngicos, Versión 10.0, válidos desde 2020-02-04). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| Antifúngicos | Puntos de corte relacionados con especies (S≤/R>) en mg/l | | | | | | Puntos de corte no relacionados con especies [A] S≤/R> en mg/l |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Candida albicans* | *Candida dubliniensis* | *Candida glabrata* | *Candida krusei* | *Candida parapsilosis* | *Candida tropicalis* | |
| **Fluconazol** | 2/4 | 2/4 | 0,001*/ 16 | -- | 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.

* = Toda la especie *C. glabrata* está en la categoría I. Las CMI frente a *C. glabrata* deben interpretarse como resistentes cuando están por encima de 16 mg/l. La categoría sensible (≤0.001 mg/l) es simplemente para evitar una clasificación errónea de cepas "I" como cepas "S". I – Sensible, exposición aumentada: un microorganismo se clasifica como sensible, exposición aumentada cuando existe una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente se incrementa al ajustar la pauta posológica o por su concentración en el lugar de infección.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

Absorción

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

Distribución

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

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

Se alcanzan elevadas concentraciones de fluconazol, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrino. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 μg/g, y 7 días tras la interrupción



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 durante la lactancia
En un estudio de farmacocinética realizado en diez mujeres lactantes, quienes habían interrumpido temporal o definitivamente la lactancia, se evaluaron las concentraciones de fluconazol en plasma y leche materna durante las 48 horas posteriores a una única dosis de 150 mg de Diflucan. Se detectó fluconazol en leche materna en una concentración media de aproximadamente un 98% de la encontrada en el plasma materno. La concentración media máxima en leche materna fue de 2,61 mg/L a las 5,2 horas tras la administración de la dosis. La dosis diaria estimada de fluconazol para lactantes a través de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche materna de 150 ml/kg/día) basada en la concentración media máxima en leche materna es de 0,39 mg/kg/día, la cual representa aproximadamente el 40% de la dosis neonatal recomendada (<2 semanas de vida) o el 13% de la dosis recomendada para lactantes en caso de candidiasis de las mucosas.

Farmacocinética en población pediátrica
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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

eliminación plasmática de fluconazol más 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.

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Carcinogénesis

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5; 5 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, dio negativo en el test de mutagenicidad en 4 cepas de *Salmonella typhimurium*, y en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Estudios citogenéticos *in vivo* (células de medula ósea murinas, tras la administración oral de fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a dosis de 1000 µg/ml ) no demostraron evidencia de aberraciones 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.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 anormalidades 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 5.1).

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Sacarosa
Sílice coloidal anhidra
Dióxido de titanio (E171)
Goma xantán (E415)
Citrato de sodio
Ácido cítrico anhidro
Benzoato de sodio (E211)
Saborizante de naranja natural (contiene maltodextrina (contiene glucosa y almidón de maíz) y aceite de naranja)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

Período de validez del polvo sin reconstituir: 36 meses.
Período de validez de la suspensión reconstituida: 28 días.
Suspensión reconstituida: conservar por debajo de 30ºC. No congelar.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Polvo para suspensión oral 10 mg/ml y 40 mg/ml:
Conservar por debajo de 25ºC. Mantener el frasco perfectamente cerrado.
Para las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 ml con un cierre de plástico de seguridad a prueba de niños o un cierre de aluminio continuo conteniendo un polvo blanco a casi blanco para suspensión oral que dará lugar a una suspensión blanca o casi blanca de sabor a naranja tras la reconstitución.

<u>Diflucan y denominaciones asociadas 10 mg/ml polvo para suspensión oral</u>
Un frasco de 60 ml de capacidad contiene 24,4 g de polvo para suspensión oral. Tras la reconstitución, el volumen de la suspensión es 35 ml.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Diflucan y denominaciones asociadas 40 mg/ml polvo para suspensión oral
Un frasco de 60 ml contiene 24,4 g de polvo para suspensión oral. Tras la reconstitución, el volumen de la suspensión es 35 ml.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

Con los frascos de 60 ml se suministra una jeringa de 5 ml graduada para uso oral con un adaptador al frasco a presión. Las graduaciones de la jeringa para uso oral vienen en incrementos de 0,2 ml.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Instrucciones de reconstitución:
Una vez reconstituida, se obtendrá una suspensión blanca o casi blanca con sabor a naranja.

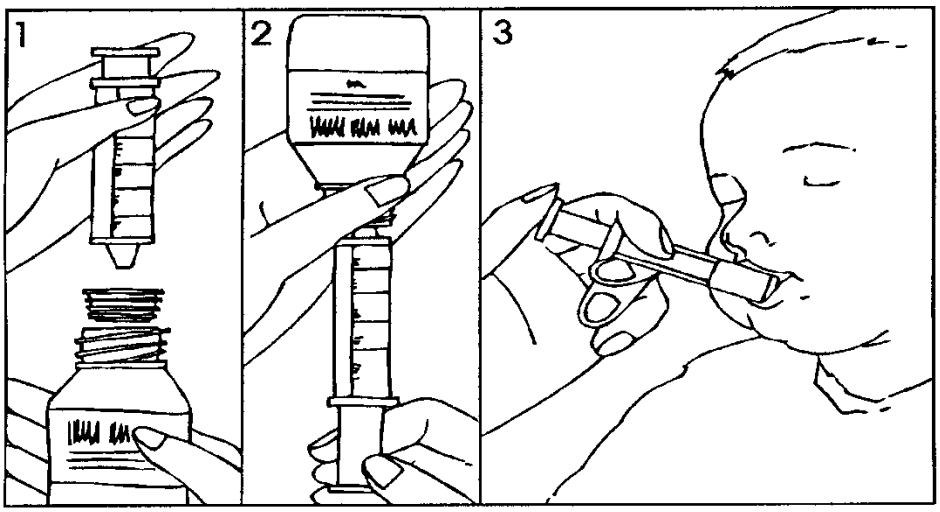
Polvo para suspensión oral 10 mg/ml o 40 mg/ml en un frasco de 60 ml de capacidad: 35 ml de suspensión tras la reconstitución:
1. Dé unos golpecitos en el frasco para liberar el polvo.
2. Reconstituya añadiendo 24 ml de agua. Primero, añada una pequeña cantidad de agua y agítelo vigorosamente. Luego, añada agua hasta el nivel de enrase marcado (➔) en el frasco (en total, esto se corresponde con la adición de los 24 ml de agua requeridos).
3. Agite bien durante 1 o 2 minutos para obtener una suspensión homogénea.
4. Tras la reconstitución, habrá un volumen útil de 35 ml.
5. Escriba la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (el periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 28 días).

Instrucciones de uso:
Agite la botella cerrada de la suspensión reconstituida antes de cada uso.

Instrucciones de uso de la jeringa oral:
1. Agite bien la suspensión preparada.
2. Abra el frasco (cierre de seguridad).
3. Inserte el adaptador y encaje la jeringa oral en el cuello del frasco (ver Figura 1).
4. Gire el frasco con la jeringa oral al revés y retire la cantidad de suspensión prescrita por el médico (Figura 2). Las graduaciones de la jeringa oral se muestran en ml. No se debe exceder la dosis máxima de 400 mg al día en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).
5. Gire el frasco con la jeringa oral en la dirección correcta hacia arriba y retire la jeringa oral del frasco.
6. El medicamento puede administrarse directamente en la boca con la jeringa oral. El paciente debe permanecer erguido durante la administración. Apunte con la jeringa para uso oral al interior de la mejilla y libere la suspensión lentamente en la boca del paciente (Figura 3).
7. Enjuague la jeringa oral.
8. Cierre el frasco con el cierre de seguridad; el adaptador permanecerá en el cuello de la botella.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios




Conversión de la dosis del polvo para suspensión oral de mg/ml a ml/kg de peso corporal:

Diflucan y denominaciones asociadas 10 mg/ml polvo para suspensión oral:

En niños, la dosis de Diflucan polvo para suspensión oral debe medirse lo más exactamente posible de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Dosis\ en\ ml/día = \frac{\text{peso del niño (kg) x dosis prescrita } (mg/kg)}{\text{concentración del producto } (mg/ml)}$$

Los incrementos de la graduación de la jeringa oral son de 0,2 ml. Por consiguiente, para los pesos y las dosificaciones intermedios, debe calcularse la dosis a administrar en ml y redondear hacia arriba o hacia abajo a la graduación más cercana de la jeringa oral:

Por ejemplo, un niño de 11 kg a quien se ha prescrito 3 mg/kg/día de Diflucan debe recibir 33 mg/día, que equivalen a 3,3 ml de la suspensión oral de 10 mg/ml. La dosis se puede redondear a 3,4 ml, la graduación más próxima de la jeringa oral para proporcionar la dosis completa.

No se debe exceder la dosis máxima de 400 mg al día en la población pediátrica (ver tabla *).
El uso de Diflucan 10 mg/ml polvo para suspensión oral no se recomienda para las dosis > 15,0 ml (resaltadas en gris en la tabla). Si las dosis superan los 15,0 ml, se recomienda usar Diflucan 40 mg/ml polvo para suspensión oral.

**Tabla con ejemplos de dosificación**



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | Posología (dosis correspondiente en ml/día) | |
|---|---|---|---|
| Peso en kg | 3 mg/kg/día | 6 mg/kg/día | 12 mg/kg/día |
| 3 kg | 1,0 ml | 1,8 ml | 3,6 ml |
| 5 kg | 1,6 ml | 3,0 ml | 6,0 ml |
| 7,5 kg | 2,2 ml | 4,6 ml | 9,0 ml |
| 10 kg | 3,0 ml | 6,0 ml | 12,0 ml |
| 12,5 kg | 3,8 ml | 7,6 ml | 15,0 ml |
| 15 kg | 4,6 ml | 9,0 ml | 18,0 ml |
| 20 kg | 6,0 ml | 12,0 ml | 24,0 ml |
| 25 kg | 7,6 ml | 15,0 ml | 30,0 ml |
| 30 kg | 9,0 ml | 18,0 ml | 36,0 ml |
| 35 kg | 10,6 ml | 21,0 ml | 40,0 ml* |
| 40 kg | 12,0 ml | 24,0 ml | 40,0 ml* |
| 45 kg | 13,6 ml | 27,0 ml | 40,0 ml* |

Diflucan y denominaciones asociadas 40 mg/ml polvo para suspensión oral:

En niños, la dosis de Diflucan polvo para suspensión oral debe medirse lo más exactamente posible de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Dosis\ en\ ml/día = \frac{\text{peso del niño (kg) x dosis prescrita } (mg/kg)}{\text{concentración del producto } (mg/ml)}$$

Los incrementos de la graduación de la jeringa oral son de 0,2 ml. Por consiguiente, para los pesos y las dosificaciones intermedios, debe calcularse la dosis a administrar en ml y redondear hacia arriba o hacia abajo a la graduación más cercana de la jeringa oral:

Por ejemplo, un niño de 23 kg a quien se ha prescrito 6 mg/kg/día de Diflucan debe recibir 138 mg/día, que equivalen a 3,45 ml de la suspensión oral de 40 mg/ml. La dosis se puede redondear a 3,4 ml, la graduación más próxima de la jeringa oral para proporcionar la dosis completa.

No se debe exceder la dosis máxima de 400 mg al día en la población pediátrica (ver tabla *).
El uso de Diflucan 40 mg/ml polvo para suspensión oral no se recomienda para pesos por debajo de 15 kg.
Para pesos por debajo de 15 kg, se recomienda usar Diflucan 10 mg/ml polvo para suspensión oral.

| | Posología (dosis correspondiente en ml) | | |
|---|---|---|---|
| Peso en kg | 3 mg/kg/día | 6 mg/kg/día | 12 mg/kg/día |
| 15 kg | 1,2 ml | 2,2 ml | 4,6 ml |
| 20 kg | 1,6 ml | 3,0 ml | 6,0 ml |
| 25 kg | 1,8 ml | 3,8 ml | 7,6 ml |
| 30 kg | 2,2 ml | 4,6 ml | 9,0 ml |
| 35 kg | 2,6 ml | 5,2 ml | 10,0 ml* |
| 40 kg | 3,0 ml | 6,0 ml | 10,0 ml* |
| 50 kg | 3,8 ml | 7,6 ml | 10,0 ml* |

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

La suspensión sobrante debe ser desechada 28 días después de la reconstitución.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vinci Farma S.A.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Avda de Europa, 20B.
Parque Empresarial La Moraleja.
28108, Alcobendas (Madrid). España.

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Diflucan 10 mg/ml polvo para suspensión oral: 59.672
Diflucan 40 mg/ml polvo para suspensión oral: 59.673

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diflucan 10 mg/ml polvo para suspensión oral: Diciembre 2002 / Noviembre 2008.
Diflucan 40 mg/ml polvo para suspensión oral: Diciembre 2002 / Noviembre 2008.

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

La información detallada y actualizada acerca de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es.



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios