



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FLUCONAZOL CANTABRIA 50 mg Cápsulas EFG
FLUCONAZOL CANTABRIA 100 mg Cápsulas EFG
FLUCONAZOL CANTABRIA 150 mg Cápsulas EFG
FLUCONAZOL CANTABRIA 200 mg Cápsulas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FLUCONAZOL CANTABRIA 50 mg Cápsulas

Cada cápsula contiene:
Fluconazol (D.O.E.), 50 mg

FLUCONAZOL CANTABRIA 100 mg Cápsulas

Cada cápsula contiene:
Fluconazol (D.O.E.), 100 mg

FLUCONAZOL CANTABRIA 150 mg Cápsulas

Cada cápsula contiene:
Fluconazol (D.O.E.), 150 mg

FLUCONAZOL CANTABRIA 200 mg Cápsulas

Cada cápsula contiene:
Fluconazol (D.O.E.), 200 mg

Para excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de gelatina. Cada cápsula tiene un tamaño distinto y unos colores específicos, siendo éstos los siguientes:

- Cápsulas de 50 mg: tapa y cuerpo de color amarillo opaco
- Cápsulas de 100 mg: tapa y cuerpo de color blanco opaco
- Cápsulas de 150 mg: tapa y cuerpo de color amarillo opaco
- Cápsulas de 200 mg: tapa de color azul opaco y cuerpo blanco opaco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fluconazol está indicado en el tratamiento de los siguientes procesos:

1. Candidiasis de las mucosas. Se incluyen las candidiasis orofaríngeas, esofágicas, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutáneas y candidiasis oral

CORREO ELECTRÓNICO

sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales). Se pueden tratar tanto huéspedes normales como pacientes inmunocomprometidos.

Prevención de las recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.

2. Candidiasis sistémicas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infecciones invasivas por *Candida*, entre las que se incluyen infecciones localizadas en el peritoneo, endocardio, aparato respiratorio, urinario y ojos.

Pueden tratarse también, pacientes con neoplasias, pacientes en unidades de cuidados intensivos, pacientes sometidos a tratamiento con citostáticos o con inmunosupresores o en cualquier otra situación predisponente a infecciones por *Candida*.

3. Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocócica e infecciones en otras localizaciones (pulmonares, cutáneas, etc.).

Pueden ser tratados tanto huéspedes normales, como pacientes con SIDA, trasplantados de órganos o pacientes con otras causas de inmunodepresión. Fluconazol puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con SIDA.

4. Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (3 o más episodios al año). Balanitis por *Candida*.
5. Prevención de infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias que estén predispuestos a tales infecciones como consecuencia de la quimioterapia o radioterapia.
6. Dermatomicosis, entre las que se incluyen infecciones tales como Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicosis), e infecciones dérmicas por *Candida*.
7. Micosis endémicas profundas, en pacientes inmunocompetentes tales como coccidiomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

4.2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria de fluconazol dependerá de la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a un tratamiento de dosis única. El tratamiento de aquellos tipos de infección que requieran múltiples dosis del fármaco se deberá continuar hasta que los parámetros clínicos o los tests de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido.

Un periodo de tratamiento inadecuado puede provocar recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o candidiasis orofaríngea recurrente, habitualmente, requieren tratamiento de mantenimiento para prevenir la recaída.

Adultos

1. En el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, la dosis habitual es de 50 a 100 mg diarios durante 7 a 14 días. Si fuera necesario, el tratamiento puede continuarse durante periodos más prolongados en pacientes con compromiso grave de la función inmunitaria. En la candidiasis oral atrófica crónica asociada al uso de prótesis dentales, la dosis habitual es de 50 mg de fluconazol una vez al día durante 14 días, junto con medidas antisépticas locales.

Para otras candidiasis mucosas (excepto la candidiasis vaginal, ver a continuación), como esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis habitualmente eficaz es de 50 a 100 mg al día, administrada durante 14 a 30 días.

Para la prevención de las recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, una vez que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, puede administrarse una única dosis semanal de 150 mg de fluconazol.

2. Para el tratamiento de las candidemias, candidiasis diseminadas u otras infecciones invasivas por *Candida*, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguidos de 200 mg diarios. Según la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica del paciente.
- 3a. Para el tratamiento de la meningitis criptocócica y otras localizaciones de la infección por criptococos, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguida de 200-400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de las infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica del paciente, pero habitualmente oscila entre 6-8 semanas como mínimo para la meningitis criptocócica.
- 3b. Para la prevención de las recidivas de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, una vez que hayan recibido un ciclo completo de tratamiento primario, puede administrarse fluconazol indefinidamente a una dosis diaria de 200 mg.
4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal se administrará una dosis única de 150 mg de fluconazol (utilizar preferentemente la presentación de envase monodosis de Fluconazol 150 mg cápsulas).

Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente, puede utilizarse una única dosis mensual de 150 mg. La duración del tratamiento debe individualizarse, pero variará entre 4 y 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir una administración más frecuente.

Para la balanitis por *Candida*, debe administrarse una dosis única de 150 mg de fluconazol.

5. La dosis recomendada de fluconazol para la prevención de las candidiasis es de 50-400 mg una vez al día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar la infección fúngica. Para el tratamiento profiláctico de la candidiasis orofaríngea, la dosis recomendada es de 50-100 mg diarios. Para el tratamiento profiláctico de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 50-200 mg diarios. Para pacientes con riesgo elevado de infección sistémica, por ejemplo, pacientes en los que se espera que presenten una

neutropenia profunda o prolongada, la dosis recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de fluconazol debe iniciarse varios días antes de la aparición de la neutropenia y continuarse durante los 7 días posteriores a la fecha en la que el recuento de neutrófilos supere el valor de 1000 células por mm³.

6. Para el tratamiento de las dermatomicosis, entre las que se incluyen las infecciones como Tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es una dosis diaria de 50 mg o una dosis de 150 mg a la semana. La duración del tratamiento es, normalmente, de 2 a 4 semanas, aunque las Tinea pedis pueden requerir tratamiento durante un periodo máximo de 6 semanas. Para el tratamiento de las Tinea versicolor, la dosis recomendada es una dosis diaria de 50 mg durante 2 a 4 semanas, o una dosis semanal de 300 mg durante 2 semanas y en algunos pacientes puede ser necesaria una dosis semanal adicional.

Para Tinea unguium, la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento debe continuarse hasta que se sustituya la uña infectada (crezca una uña sana). El crecimiento de una nueva uña en las manos o en los pies habitualmente requiere entre 3 y 6 meses y entre 6 y 12 meses, respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar enormemente entre los individuos y en función de la edad. Tras un tratamiento con éxito a largo plazo de infecciones crónicas, las uñas pueden ocasionalmente quedar desfiguradas.

7. Para las micosis endémicas profundas, pueden requerirse dosis diarias de 200 a 400 mg durante y hasta 2 años. La duración del tratamiento debe individualizarse, pero varía entre 11 y 24 meses para la coccidiomicosis, 2-17 meses para la paracoccidiomicosis, 1-16 meses para la esporotricosis y 3-17 meses para la histoplasmosis.

Niños

Fluconazol posee un amplio índice terapéutico y no presenta problemas de seguridad en niños a las dosis propuestas a continuación; en este tipo de población debe utilizarse únicamente en los casos debidamente justificados.

Al igual que en las infecciones de adultos la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. En los niños no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de adultos. Fluconazol se administrará en una dosis única diaria.

La dosis recomendada de fluconazol para las candidiasis mucosas es de 3 mg/kg/día. Puede utilizarse una dosis de choque de 6 mg/kg el primer día, para obtener más rápidamente los niveles plasmáticos de estado estacionario.

Para el tratamiento de candidiasis sistémicas y de infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6-12 mg/kg/día, dependiendo de la gravedad de la infección.

Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos con riesgo debido a neutropenia tras quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3-12 mg/kg/día dependiendo del grado y la duración de la neutropenia inducida (ver dosificación de adultos). (Para niños con función renal comprometida ver dosificación en pacientes con insuficiencia renal)

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida deben utilizarse las mismas dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 horas. En las semanas tercera y cuarta de vida la dosis debe administrarse cada 48 horas.

Ancianos

Cuando no haya signos de insuficiencia renal, se deben administrar las dosis normales.

En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) la dosificación se ajustará como se indica a continuación.

En pacientes con insuficiencia renal

Fluconazol se excreta predominantemente por orina, como fármaco inalterado. En caso de administrar una sola dosis de fluconazol no es necesario ajustarla.

En pacientes (incluyendo niños) con alteración de la función renal a los que se administrarán dosis múltiples de fluconazol, debe administrarse una dosis inicial de 50 a 400 mg. Tras esta dosis, la dosificación diaria (dependiendo de la indicación) debe basarse en la tabla siguiente:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendado
> 50	100%
≤ 50	50%
Pacientes sometidos a hemodiálisis	100% después de cada sesión de diálisis

4.3. CONTRAINDICACIONES

Fluconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a otros compuestos azólicos relacionados. En base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples, la administración concomitante de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol a dosis múltiples de 400 mg al día o superiores. La coadministración de cisaprida o astemizol está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver apartado 4.5., *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

En raras ocasiones, fluconazol se ha asociado con 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. La hepatotoxicidad de fluconazol ha sido normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento. Los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol deben ser controlados para evitar el desarrollo de una alteración hepática más grave. La administración de fluconazol deberá interrumpirse si aparecen signos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, valorando la relación beneficio/riesgo.

Con escasa frecuencia, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos.

Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta exantema, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan exantemas, deberán ser controlados y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones bullosas o eritema multiforme.

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debería ser controlada cuidadosamente (ver apartado 4.5., *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En casos raros, y al igual que con otros azoles, se ha descrito anafilaxia.

Las presentaciones de Fluconazol 50 mg Cápsulas, 100 mg Cápsulas, 150 mg Cápsulas y 200 mg Cápsulas contienen lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparecieran diarreas, téngalo en cuenta.

4.5. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Fluconazol inhibe las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. El uso concomitante con fármacos que se metabolizan por esta vía puede producir incrementos en los niveles séricos de estos fármacos.

Alfentanilo: En un estudio de interacción en voluntarios sanos controlado con placebo y cruzado, la administración de una dosis de 400 mg de fluconazol oral o intravenoso, previo a la administración intravenosa de alfentanilo 20 µg/kg produjo un descenso del aclaramiento de alfentanilo del 55% al inhibir su metabolismo, por lo tanto sus efectos pueden prolongarse. Si es necesario el tratamiento concomitante con alfentanilo en pacientes que estén siendo tratados con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de alfentanilo, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Anticoagulantes: En un estudio de interacción, fluconazol prolongó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina, en sujetos sanos. Tras su comercialización, como con otros antifúngicos azólicos, se han comunicado acontecimientos con sangrado (hematoma, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes recibiendo fluconazol de forma concomitante con warfarina. El tiempo de protrombina en pacientes que reciban anticoagulantes tipo cumarínico debería ser cuidadosamente monitorizado.

Anticonceptivos orales: Se han desarrollado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales y fluconazol a dosis múltiples. En el estudio en el que se utilizaron 50 mg de fluconazol, no hubo efectos relevantes sobre los niveles hormonales. Sin embargo, utilizando 200 mg diarios de

fluconazol, las áreas bajo la curva (AUCs) del etinilestradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24%, respectivamente. Por ello, la utilización de múltiples dosis de fluconazol a las dosis anteriormente citadas es poco probable que afecte la eficacia de los contraceptivos orales combinados.

Astemizol: Fluconazol inhibe la isoenzima 3A4 del citocromo P450, lo que puede incrementar los niveles séricos de astemizol y, por lo tanto, el riesgo de arritmias potencialmente mortales, por lo que está contraindicado su uso concomitante (ver apartado 4.3., **Contraindicaciones**).

Benzodiacepinas (midazolam, lorazepam, oxacepam, temazepam, lormetazepam, etc.): Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser mayor tras la administración oral de fluconazol que con la administración endovenosa. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiacepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Ciclosporina: En un estudio farmacocinético realizado en pacientes trasplantados renales, se comprobó que una dosis de 200 mg diarios de fluconazol incrementó ligeramente las concentraciones de ciclosporina. Sin embargo, en otro estudio de dosis múltiples, utilizando 100 mg diarios de fluconazol, no se afectaron los niveles de ciclosporina en pacientes trasplantados de médula ósea. Por ello, se recomienda la monitorización de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que estén recibiendo fluconazol.

Cisaprida: En pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida han sido descritas alteraciones cardiológicas entre las que se incluye la torsade de pointes. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver apartado 4.3., **Contraindicaciones**).

Fenitoína: La administración concomitante de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de fenitoína hasta un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar concomitantemente ambos fármacos, los niveles de fenitoína deberán ser monitorizados y ajustar la dosis de fenitoína para mantener los niveles terapéuticos.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de múltiples dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que estaban recibiendo fluconazol incrementó las concentraciones plasmáticas de fluconazol hasta un 40%. Un efecto de este tipo no necesitará un cambio en el régimen de dosificación de fluconazol, en pacientes que estén recibiendo simultáneamente diuréticos, aunque el prescriptor deberá tenerlo en cuenta.

Rifabutina: Se ha descrito que existe una interacción cuando fluconazol se administra de forma concomitante con rifabutina, produciéndose una elevación de los niveles séricos de rifabutina. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciban rifabutina y fluconazol de forma concomitante deberían ser controlados cuidadosamente.

Rifampicina: La administración simultánea de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del área bajo la curva (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.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), administradas de forma concomitante, en voluntarios sanos. Fluconazol y las sulfonilureas pueden ser administrados conjuntamente a pacientes diabéticos, pero debe considerarse la posibilidad de que pueda producirse un episodio hipoglucémico.

Tacrolimus: Se han descrito casos de interacción cuando fluconazol se administra de forma concomitante con tacrolimus, produciéndose una elevación de los niveles séricos de tacrolimus. Se han descrito casos de nefrotoxicidad en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y tacrolimus. Los pacientes que reciban tacrolimus y fluconazol de forma concomitante deberían ser controlados cuidadosamente.

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 cifra media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o sean pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados mientras estén recibiendo fluconazol, por si aparecen signos de toxicidad por teofilina, en cuyo caso se deberá modificar apropiadamente el tratamiento.

Terfenadina: Dada la aparición de disrritmias cardiacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina, se han realizado estudios de interacción. 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 superiores conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver apartado 4.3., **Contraindicaciones**). La administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día debería controlarse cuidadosamente (ver apartado 4.4., **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Zidovudina: Dos estudios farmacocinéticos han mostrado unos incrementos de los niveles de zidovudina, causados muy probablemente por la disminución de la conversión de zidovudina en su principal metabolito. Un estudio determinó los niveles de zidovudina en pacientes con SIDA o con CRS antes y después de la administración de 200 mg de fluconazol al día durante 15 días. Se observó un incremento significativo del área bajo la curva de zidovudina (20%). Un segundo estudio randomizado, de dos periodos, cruzado, con dos tratamientos, estudió los niveles de zidovudina en pacientes infectados con el VIH. En dos ocasiones, con un intervalo de 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada 8 horas con o sin 400 mg de fluconazol diarios durante 7 días. El AUC de zidovudina aumentó significativamente (74%) durante la administración conjunta con fluconazol. Aquellos pacientes que estén recibiendo esta asociación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina.

El uso de fluconazol en aquellos pacientes que estén recibiendo concomitantemente inhibidores de la HMGCoA reductasa (como lovastatina y simvastatina), inhibidores de la VIH proteasa (como ritonavir e indinavir) u otros fármacos metabolizados por la isoenzima CYP3A4 del sistema del citocromo P-450 puede asociarse con elevaciones de los niveles séricos de dichos fármacos. Al carecer de información definitiva, ha de tenerse precaución cuando se administre de forma concomitante 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.

Aunque no se han realizado estudios de interacción con otros fármacos, no se descarta la posible aparición de otras interacciones farmacológicas similares.

4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA

Uso durante el embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes. Se han descrito casos de múltiples anomalías congénitas en niños cuyas madres fueron tratadas durante 3 meses o más con altas dosis de fluconazol (400-800 mg/día) por coccidiodomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos acontecimientos no es clara. Se han visto efectos adversos fetales en animales pero sólo con grandes dosis, asociadas con toxicidad materna. No hubo efectos fetales con 5 ó 10 mg/kg; se observaron incrementos en variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retrasos en la osificación con 25 y 50 mg/kg o dosis superiores. Con dosis entre 80 mg/kg (aproximadamente 20-60 veces la dosis recomendada en humanos) y 320 mg/kg aumentó la embrioletalidad en ratas y las anomalías fetales incluyendo alteraciones costales, paladar hendido y osificación craneofacial anormal. Estos efectos son consistentes con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y puede ser resultado de los efectos conocidos del descenso de estrógenos en el embarazo, organogénesis y parto. Deberá evitarse la administración durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones fúngicas graves o potencialmente fatales, si el efecto beneficioso previsto por el uso de fluconazol puede superar los posibles riesgos para el feto.

Uso durante la lactancia: Las concentraciones de fluconazol en leche materna son similares a las concentraciones plasmáticas, por lo que no se recomienda el empleo de fluconazol durante el periodo de lactancia.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

La experiencia con fluconazol indica que el tratamiento con este fármaco es poco probable que afecte la capacidad del paciente para conducir o manejar máquinas.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Fluconazol generalmente se tolera bien.

Los efectos adversos más frecuentes observados en los ensayos clínicos y asociados con fluconazol son:

Sistema Nervioso Central y Periférico: cefalea

Piel: exantema

Gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas

En algunos pacientes, particularmente en aquellos que presentan enfermedades graves subyacentes tales como cáncer o SIDA, se han observado, durante el tratamiento con fluconazol y fármacos comparativos, alteraciones en los resultados de las pruebas de función renal y hematológica y anomalías hepáticas (ver apartado 4.4., *Advertencias y precauciones especiales de empleo*), aunque su significado clínico y su relación con el fármaco es dudosa.

Hepato-biliar: toxicidad hepática incluyendo algunos casos excepcionales mortales, incremento de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubina, aumento de SGOT, aumento de SGPT

Además, tras la comercialización han ocurrido los siguientes acontecimientos adversos:

Sistema Nervioso Central y Periférico: mareos, convulsiones

Piel: alopecia, trastornos exfoliativos de la piel, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica

Gastrointestinal: dispepsia, vómitos

Hematológico y linfático: leucopenia incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia

Sistema inmune: anafilaxia (incluyendo angioedema, edema facial, prurito)

Hepático/Biliar: insuficiencia hepática, hepatitis, necrosis hepatocelular, ictericia

Metabólico/Nutricional: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokaliemia

Otros sentidos: alteración del gusto

4.9. SOBREDOSIFICACIÓN

Se han comunicado casos de sobredosis con fluconazol y un caso de un paciente de 42 años infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana, presentó alucinaciones y un comportamiento paranoide tras comunicar que había ingerido 8.200 mg de fluconazol. El paciente fue ingresado en el hospital y el cuadro se resolvió en 48 horas.

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 predominantemente por la orina; por ello, la diuresis forzada incrementará, muy probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: antimicótico de uso sistémico, derivado triazólico.
Código ATC: J02AC01

Propiedades generales

Fluconazol es un fármaco antifúngico bis-triazólico, perteneciente a la nueva clase de antifúngicos triazólicos.

Fluconazol es un inhibidor potente y específico de la síntesis fúngica de esteroides. Fluconazol es altamente específico para los enzimas fúngicos dependientes del citocromo P-450. Una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un periodo máximo de hasta 28 días, ha demostrado que no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil.

Una dosis diaria de 200-400 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. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

La mayoría de los hongos muestran *in vivo* sensibilidad a fluconazol superior a la que muestran *in vitro*. Éste es un problema común a todos los fármacos antifúngicos azólicos.

Fluconazol, tanto por vía oral como por vía intravenosa, ha demostrado ser activo en una amplia variedad de modelos animales de infección fúngica. Dicha actividad ha quedado demostrada en micosis oportunistas, tales como infecciones por *Candida* spp., entre las que se incluyen candidiasis sistémicas en animales inmunocomprometidos; infecciones por *Cryptococcus neoformans*, entre las que se incluyen infecciones intracraneales; infecciones por *Microsporium* spp., e infecciones por *Trichophyton* spp.

Fluconazol también ha demostrado ser activo en modelos animales de micosis endémicas, entre las que se incluyen infecciones por *Blastomyces dermatitidis*; infecciones por *Coccidioides immitis*, incluyendo infección intracraneal; e infecciones por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

Se han comunicado casos aislados ocasionales de *Candida albicans* resistentes a fluconazol en pacientes con SIDA recibiendo tratamientos prolongados. Como con anfotericina B y cualquier otro fármaco antiinfeccioso, pueden aparecer casos aislados resistentes a un tratamiento específico especialmente en pacientes inmunocomprometidos que reciben tratamiento con ese fármaco.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa. 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 con una semivida de eliminación de aproximadamente 30 horas.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis más alta el primer día, doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya al segundo día. 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 fluidos 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 doce días fue 73 $\mu\text{g/g}$, y siete días tras la interrupción del tratamiento aún era de 5,8 $\mu\text{g/g}$. A la dosis de 150 mg una vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día siete era 23,4 $\mu\text{g/g}$ y siete días tras la segunda dosis aún era de 7,1 $\mu\text{g/g}$.

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

Metabolismo-Eliminación

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 genital y de una dosis diaria o una dosis semanal en el tratamiento del resto de las micosis donde esté indicado.

Un estudio comparó las concentraciones en plasma y saliva tras una dosis única de 100 mg de fluconazol administrado en suspensión oral (mediante enjuague y retención en la boca durante dos minutos y tragado), o en cápsula. La concentración máxima de fluconazol en saliva con la suspensión se observó a los cinco minutos de la ingestión, y fue 182 veces superior a la concentración máxima en saliva tras la administración de la cápsula, la cual se alcanzó cuatro horas después de la ingestión. Tras aproximadamente cuatro horas, las concentraciones de fluconazol en saliva fueron similares. El AUC media (0-96) en saliva fue significativamente superior tras la administración de la suspensión comparado con la cápsula. No se produjeron diferencias significativas en la tasa de eliminación desde la saliva o en los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para ambas formulaciones.

5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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, fue negativo en pruebas de mutagenicidad realizadas en 4 cepas de *S. typhimurium*, y en el sistema L5178Y de linfoma de ratón. Estudios citogenéticos *in vivo* (en células de médula ósea murinas, tras administración oral de fluconazol), e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a 1000 µg/ml de fluconazol), no mostraron evidencias de mutaciones cromosómicas.

Alteración de la fertilidad

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, aunque el parto se retrasó ligeramente con dosis de 20 mg/kg, p.o. En un estudio perinatal por vía intravenosa en ratas, con dosis de 5, 20 y 40 mg/kg, se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras tratadas con dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la dosis recomendada en humanos) y de 40 mg/kg, pero no con dosis de 5 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de abortos fetales y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosificación. 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 apartado 5.1., *Propiedades farmacodinámicas*).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. RELACIÓN DE EXCIPIENTES

FLUCONAZOL CANTABRIA 50 mg Cápsulas

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.

Cápsulas duras de gelatina: amarillo de quinoleína (E104), dióxido de titanio (E171), agua y gelatina.

FLUCONAZOL CANTABRIA 100 mg Cápsulas

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.

Cápsulas duras de gelatina: dióxido de titanio (E171), agua y gelatina.

FLUCONAZOL CANTABRIA 150 mg Cápsulas

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.

Cápsulas duras de gelatina: óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), agua y gelatina.

FLUCONAZOL CANTABRIA 200 mg Cápsulas

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.

Cápsulas duras de gelatina: indigotina (E132), dióxido de titanio (E171), agua y gelatina.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

6.3. PERIODO DE VALIDEZ

El periodo de validez es de 2 años.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No se precisan condiciones especiales de conservación.

Conservar en el envase original.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

FLUCONAZOL CANTABRIA 50 mg Cápsulas: Envase con 7 ó 500 (EC) cápsulas en blister de Aluminio/Aluminio

FLUCONAZOL CANTABRIA 100 mg Cápsulas: Envase con 7 ó 100 (EC) cápsulas en blister de Aluminio/Aluminio

FLUCONAZOL CANTABRIA 150 mg Cápsulas: Envase con 1, 4 ó 100 (EC) cápsulas en blister de Aluminio/Aluminio

FLUCONAZOL CANTABRIA 200 mg Cápsulas: Envase con 7 ó 100 (EC) cápsulas en blister de Aluminio/Aluminio

6.6. INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Las cápsulas deben ser tragadas enteras.



7. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CANTABRIA PHARMA, S.L.
C/ Ribera del Loira, 46 edificio 2
(Madrid) - 28042 - España

8. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Marzo de 2002

10. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**