

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluconazol Sandoz 50 mg cápsulas duras EFG  
Fluconazol Sandoz 100 mg cápsulas duras EFG  
Fluconazol Sandoz 150 mg cápsulas duras EFG  
Fluconazol Sandoz 200 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fluconazol Sandoz 50 mg  
Cada cápsula dura contiene 50 mg de fluconazol.  
Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula dura contiene 48,33 mg de lactosa monohidrato.

Fluconazol Sandoz 100 mg  
Cada cápsula dura contiene 100 mg de fluconazol.  
Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula dura contiene 96,66 mg de lactosa monohidrato.

Fluconazol Sandoz 150 mg  
Cada cápsula dura contiene 150 mg de fluconazol.  
Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula dura contiene 145 mg de lactosa monohidrato.

Fluconazol Sandoz 200 mg  
Cada cápsula dura contiene 200 mg de fluconazol.  
Excipiente con efecto conocido:  
Cada cápsula dura contiene 193,33 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura. Cápsula dura de gelatina.

Fluconazol Sandoz 50 mg: cápsula dura de gelatina con tapa y cuerpo de color amarillo opaco.  
Fluconazol Sandoz 100 mg: cápsula dura de gelatina con tapa y cuerpo de color blanco opaco.  
Fluconazol Sandoz 150 mg: cápsula dura de gelatina con tapa y cuerpo de color amarillo crema opaco.  
Fluconazol Sandoz 200 mg: cápsula dura de gelatina con tapa de color azul opaco y cuerpo de color blanco opaco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### **Fluconazol está indicado en adultos para el tratamiento de:**

- meningitis criptocócica (ver sección 4.4),
- coccidioidomicosis (ver sección 4.4),
- candidiasis invasiva,
- candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria 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 el tratamiento local no sea adecuado,
  - balanitis por *Candida* cuando el tratamiento local no sea adecuado,
  - dermatomicosis, incluidas las producidas por *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando el tratamiento sistémico esté indicado,
  - la infección por *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando los tratamientos de elección no se consideren adecuados.

**Fluconazol está indicado en adultos para la profilaxis de:**

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

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

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

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

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

**4.2. Posología y forma de administración**

Posología

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

Adultos

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
<b>Criptococosis</b>	Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el 1 <sup>er</sup> día  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.
	Tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas de la meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
<b>Coccidiomicosis</b>		200 mg a 400 mg una	11 meses a 24 meses o

		vez al día	más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meningea.
<b>Candidiasis invasiva</b>		Dosis de carga: 800 mg el 1 <sup>er</sup> día 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.
<b>Tratamiento de candidiasis de las mucosas</b>	Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1 <sup>er</sup> día 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 comprometida se puede utilizar durante periodos de tiempo más largos.
	Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1 <sup>er</sup> día 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 comprometida se puede utilizar durante periodos 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 comprometida se puede utilizar durante periodos 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, se puede utilizar durante periodos de tiempo más largos.
<b>Profilaxis de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir</b>	Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Periodo indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
	Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por	Periodo indefinido para los pacientes con

<b>una recaída.</b>		semana.	supresión del sistema inmune crónica.
<b>Candidiasis genital</b>	Candidiasis vaginal aguda Balanitis por <i>Candida</i>  Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año)	150 mg  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 única  Dosis de mantenimiento de 6 meses
<b>Dermatomicosis</b>	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea corporis</i> <i>Tinea cruris</i> Infecciones por <i>Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas. En caso de infección por <i>Tinea pedis</i> puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	<i>Tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg una vez a la semana	1 a 3 semanas
		50 mg una vez al día	2 a 4 semanas
	<i>Tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento se debe continuar 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
<b>Profilaxis de la infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada</b>		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 <sup>3</sup> .

### Edad avanzada

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver “Insuficiencia renal”).

### Insuficiencia renal

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

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

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

### Insuficiencia hepática

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

### Población pediátrica

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

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

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

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

Indicación	Posología	Recomendaciones
Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg una vez al día	La dosis inicial se puede utilizar el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente.
Candidiasis invasiva Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
Tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg 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 adecuada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de

fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

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

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

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término (ver sección 5.2).

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

#### Forma de administración

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

Las cápsulas se deben tragar enteras con independencia de la ingesta de alimentos.

### **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, fluconazol no debe ser administrado para la infección por *Tinea capitis*.

#### Criptococosis

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

#### Micosis endémicas profundas

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

### Sistema renal

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

### Insuficiencia adrenal

Se sabe que ketoconazol provoca insuficiencia adrenal; esto también podría ser aplicable a fluconazol, aunque solo se ha observado en raras ocasiones.

La insuficiencia adrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona se describe en la sección 4.5 dentro de los “Efectos de fluconazol en otros medicamentos”.

### Sistema hepatobiliar

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

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

Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave.

Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con fluconazol se debe interrumpir 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 *torsades de pointes* en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición.

Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y *torsade de pointes*.

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

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

### Halofantrina

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

### Reacciones dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con

VIH están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos medicamentos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deben ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol debe ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

#### Hipersensibilidad

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

#### Citocromo P450

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

#### Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina se debe controlar 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*. Estas 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.

#### **Este medicamento contiene lactosa y sodio.**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula dura; 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 cardiacos entre las que se incluye *torsades 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 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 concomitante de fluconazol a dosis de 400 mg o superior con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

#### Astemizol

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

#### Pimozida

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

#### Quinidina

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

#### Eritromicina

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

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

#### Halofantrina

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

### **El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos se debe usar con precaución:**

#### Amiodarona

La administración concomitante de fluconazol con 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).

### **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 debe 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.

#### *Efectos de fluconazol en otros medicamentos*

Fluconazol es un inhibidor moderado del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y CYP3A4. 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 concomitantemente con alguno de los siguientes medicamentos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibitor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3)

#### Alfentanilo

Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/kg) en voluntarios sanos, el AUC<sub>10</sub> 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 *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

#### Anticoagulantes

En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de 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 indanediona 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 aumentó el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentó el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas

en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

#### Carbamazepina

Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina, observándose un aumento de los niveles séricos de carbamazepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

#### Antagonistas de los canales de calcio

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

#### Celecoxib

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

#### Ciclofosfamida

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

#### Fentanilo

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

#### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

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

#### 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.

#### 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.

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

### *Ciclosporina*

Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hay un incremento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación se puede utilizar, 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. Se puede utilizar esta combinación siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

### *Tacrolimus*

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

### Losartán

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

### Metadona

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

### Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 reacciones adversas y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

### Fenitoína

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

### Prednisona

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

estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

#### Rifabutina

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

#### Saquinavir

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

#### Sulfonilureas

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, deben 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.

#### Tolvaptan

Cuando tolvaptan, un sustrato del CYP3A4, se administra concomitante con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, se incrementa significativamente la exposición a tolvaptan (200% en AUC; 80% en  $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 tolvaptan 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 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. Se puede utilizar 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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

### Azitromicina

En un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1.200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

### Anticonceptivos orales

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

### Ivacaftor

La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición en 1,9 veces a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1). Se recomienda una reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

## **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, se puede considerar 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 segundo trimestre en comparación con las mujeres no tratadas con fluconazol o las tratadas con azoles tópicos durante el mismo periodo.

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.

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

No se debe utilizar fluconazol durante el embarazo, a dosis altas y/o en tratamientos prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de  $\leq 150$  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 1 caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas  $\leq 450$  mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente 4 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.

#### 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.

Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de fluconazol por parte de la madre, así como cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a fluconazol 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 fluconazol sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 4.8) que pueden surgir mientras toman fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

### **4.8. Reacciones adversas**

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 ( $>1/10$ ) 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 fluconazol, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ), o frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

<b>Clasificación por órgano y sistema</b>	<b>frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Anafilaxia	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Somnolencia, insomnio		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto	Temblor	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo		
<b>Trastornos cardiacos</b>			<i>Torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca		
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento de los niveles de la fosfatasa	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (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)	

	alcalina sanguínea (ver sección 4.4)			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción(ver sección 4.4)	Erupción medicamentos a*(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 a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Mialgia		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre		

\*incluida la erupción medicamentosa fija.

#### Población pediátrica:

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

#### **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 con alucinaciones y comportamiento paranoide de forma concomitante.

En caso de sobredosis puede ser adecuado un tratamiento sintomático, con mantenimiento de las constantes vitales y lavado gástrico si es necesario.

Fluconazol se elimina en gran parte por la orina; por ello, la diuresis forzada incrementará, muy

probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos. Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un periodo máximo de hasta 28 días, no afecta a las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 mg a 400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

#### Sensibilidad *in vitro*

*In vitro*, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (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.

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

#### Relación 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.

#### Mecanismos de resistencia

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

Se han notificado casos de sobreinfección con especies de *Candida* distintas 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 requerir un tratamiento antifúngico alternativo.

#### Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), en la sensibilidad *in vitro* y en la respuesta clínica (EUCAST-AFST) (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana - subcomité de pruebas de sensibilidad a antifúngicos), se han determinado los puntos

de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol (2007) - versión 2). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

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

S = Sensible, R = Resistente

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

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas post-dosis. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 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 ecrico. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 días tras la segunda dosis aún era de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas tras cuatro meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05  $\mu\text{g/g}$  en uñas sanas y de 1,8  $\mu\text{g/g}$  en uñas enfermas; fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas 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 inhibidor potente 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 ( $\text{GFR} < 20 \text{ ml/min}$ ) 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 fluconazol. 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Tras la administración de dosis múltiples, la semivida de eliminación plasmática de fluconazol varió entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue aproximadamente 880 ml/kg. Tras una dosis única se observó una vida media de eliminación plasmática de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la semivida 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 semivida 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 1183 (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  $C_{\text{máx}}$  fue de 1,54  $\mu\text{g/ml}$  y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de 76,4 $\pm$ 20,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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  $C_{\text{máx}}$ . 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 personas de edad avanzada fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición de en pacientes de edad avanzada parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de éste grupo.

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

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

#### Carcinogénesis

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

#### 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 médula ósea murinas, tras la administración oral de fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a dosis de 1.000  $\mu\text{g/ml}$ ) 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.

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

El comienzo del parto se retrasó ligeramente a dosis orales de 20 mg/kg y se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras a dosis intravenosas de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosis. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la

propiedad específica de especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Contenido de las cápsulas:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Dióxido de sílice coloidal

Estearato de magnesio

Laurilsulfato de sodio

#### Composición de las cápsulas duras de gelatina:

Fluconazol Sandoz 50 mg cápsulas duras

Amarillo de quinoleína (E104)

Dióxido de titanio (E171)

Agua

Gelatina

Fluconazol Sandoz 100 mg cápsulas duras

Dióxido de titanio (E171)

Agua

Gelatina

Fluconazol Sandoz 150 mg cápsulas duras

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Agua

Gelatina

Fluconazol Sandoz 200 mg cápsulas duras

Indigotina (E132)

Dióxido de titanio (E171)

Agua

Gelatina

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

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

Conservar en el embalaje original.

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Fluconazol Sandoz 50 mg cápsulas duras:

Envase con 7 ó 500 (EC) cápsulas en blíster de PVC/PVDC y aluminio.

Fluconazol Sandoz 100 mg cápsulas duras:  
Envase con 7 ó 100 (EC) cápsulas en blíster de PVC/PVDC y aluminio.

Fluconazol Sandoz 150 mg cápsulas duras:  
Envase con 1, 4 ó 100 (EC) cápsulas en blíster de PVC/PVDC y aluminio.

Fluconazol Sandoz 200 mg cápsulas duras:  
Envase con 7 ó 100 (EC) cápsulas en blíster de PVC/PVDC y aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Fluconazol Sandoz 50 mg cápsulas duras, N° Registro: 64.612  
Fluconazol Sandoz 100 mg cápsulas duras, N° Registro: 64.613  
Fluconazol Sandoz 150 mg cápsulas duras, N° Registro: 64.614  
Fluconazol Sandoz 200 mg cápsulas duras, N° Registro: 64.615

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

Fecha de la primera autorización: 07/03/2002  
Fecha de la última renovación: 25/08/2011

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

Marzo 2024

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