

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de fluconazol.
Excipientes con efecto conocido: cada cápsula contiene 15,77 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada cápsula contiene 100 mg de fluconazol.
Excipientes con efecto conocido: cada cápsula contiene 31,54 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada cápsula contiene 150 mg de fluconazol.
Excipientes con efecto conocido: cada cápsula contiene 47,31 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,02 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Cada cápsula contiene 200 mg de fluconazol.
Excipientes con efecto conocido: cada cápsula contiene 63,08 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura.

Fluconazol Pharmathen 50 mg, cápsulas del número 2 con cuerpo verde y tapa blanca.
Fluconazol Pharmathen 100 mg cápsulas del número 1, con cuerpo y tapa beige.
Fluconazol Pharmathen 150 mg cápsulas del número 0, con cuerpo y tapa amarilla.
Fluconazol Pharmathen 200 mg cápsulas del número 0, con cuerpo y tapa blanca.

Las cápsulas contienen un polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Fluconazol Pharmathen está indicado en las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1):

Fluconazol Pharmathen está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4).
- Coccidomicosis (ver sección 4.4).
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluida candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (llagas en la boca causadas por prótesis dentales) si la higiene dental o el tratamiento tópico son insuficientes.
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; cuando el tratamiento local no es adecuado.
- Balanitis candidal, cuando el tratamiento local no es adecuado.

- Dermatomicosis incluidas *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinia versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando el tratamiento sistémico no es adecuado.
- *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando otros tratamientos no se consideran adecuados.

Fluconazol Pharmathen está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaída de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de reaparición.
- Recaída de candidiasis orofaríngea o esofágica en pacientes infectados por VIH que se encuentran en alto de riesgo de experimentar una recaída.
- Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios en un año).
- Profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con cánceres sanguíneos tratados con quimioterapia o pacientes que han recibido trasplantes de células madres hematopoyéticas (ver sección 5.1)).

Fluconazol Pharmathen está indicado en recién nacidos a término, bebés, niños pequeños, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Fluconazol se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), la candidiasis invasora, meningitis criptocócicas y la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes inmunodeprimidos. Fluconazol puede utilizarse en el tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas de la meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencia (ver sección 4.4).

Puede instaurarse el tratamiento antes de conocer el resultado de los cultivos y otros estudios de laboratorio; no obstante, una vez que se disponga de los resultados debe ajustarse el tratamiento en consonancia.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria debe ser establecida en base a la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de aquellos tipos de infección que requieran múltiples dosis se deberá continuar hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica ha desaparecido. Un periodo de tratamiento inadecuado puede provocar recurrencia de la infección activa.

Adultos

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Criptocosis	Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el Día 1 Resto de dosis: 200 mg a 400 mg diarios una vez al día	Normalmente al menos 6 a 8 semanas. En infecciones con peligro de la vida la dosis puede ser aumentada a 800 mg
	Tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinidamente con una dosis diaria de 200 mg
Coccidiomicosis		200 mg a 400 mg una vez al día	De 11 a 24 meses o más dependiendo del paciente. Puede considerarse una dosis diaria de 800 mg para algunas infecciones y especialmente para enfermedad meningítica

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el Día 1 Resto de dosis: 400 mg una vez al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para candidemia es durante 2 semanas después del primer cultivo negativo de sangre y desaparición de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia
Tratamiento de la candidiasis de las mucosas	Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el Día 1 Resto de dosis: 100 mg a 200 mg una vez al día	7 a 21 días (hasta que remita la candidiasis orofaríngea). En pacientes la función inmune gravemente comprometida puede ser ampliado el periodo.
	Candidiasis esofágica	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el Día 1 Resto de dosis: 100 mg a 200 mg una vez al día	14 a 30 días (hasta que remita la candidiasis esofágica). En pacientes la función inmune gravemente comprometida puede ser ampliado el periodo.
	Candiduria	200 mg a 400 mg una vez al día	7 a 21 días. En pacientes la función inmune gravemente comprometida puede ser ampliado el periodo.
	Candidiasis atrófica crónica	50 mg una vez al día	14 días
	Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg diarios	Hasta 28 días. Duración más prolongados dependiendo de la gravedad de la infección o de la infección y el compromiso subyacente de la inmunidad
Prevención de recaídas de candidiasis mucosa en pacientes infectados de VIH con alto riesgo de experimentar una recaída	Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces a la semana	En pacientes con supresión inmune crónica duración indefinida
	Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces a la semana	En pacientes con supresión inmune crónica duración indefinida
Candidiasis genital	Candidiasis vaginal aguda Balanitis por cándida	150 mg	Dosis única
	Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios en un año)	150 mg cada tres días, hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de una dosis de mantenimiento semanal de 150 mg	Dosis de mantenimiento: 6 meses

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Dermatomicosis	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea corporis</i> <i>Tinea cruris</i> <i>Infecciones por Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg diarios	2 a 4 semanas; <i>Tinea pedis</i> requiere tratamiento durante hasta 6 semanas
	<i>Tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg un vez a la semana	1 a 3 semanas
		50 mg diarios	2 a 4 semanas
	<i>Tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada sea reemplazada (crecimiento de una uña no infectada). El crecimiento de las uñas de las manos y pies requiere normalmente de 3 a 6 mes y de 6 a 12 meses, respectivamente. No obstante, la velocidad de crecimiento puede variar mucho entre individuos y con la edad. En raras ocasiones, tras el tratamiento satisfactorio de infecciones crónicas de larga duración, las uñas pueden quedar desfiguradas.
Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg una vez al día	El tratamiento debe comenzar varios días antes del inicio de la neutropenia y continuar durante 7 días después de la recuperación de la neutropenia hasta que el recuento de neutrófilos alcance alrededor de 1000 células/mm ³

Poblaciones especiales

Personas de avanzada edad

La dosis debe ser ajustada en función de la función renal (ver “Pacientes con función renal alterada”).

Pacientes con función renal alterada

Fluconazol se excreta predominantemente en la orina como sustancia activa inalterada. El tratamiento consistente en una terapia de dosis única no necesita ajustes de dosis. En pacientes con función renal alterada (incluidos niños) que hayan recibido tratamiento de dosis múltiple, se puede dar la dosis de carga inicial habitual, de 50 mg a 400 mg. Tras la dosis de carga, la dosis diaria (según lo indicado) será ajustada de acuerdo a la tabla siguiente:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50 (sin hemodiálisis)	50%
Hemodiálisis	100% después de cada sesión de hemodiálisis

Los pacientes sometidos a hemodiálisis deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis; en los días que no se sometan a diálisis, los pacientes deben recibir una dosis acorde a su aclaramiento de creatinina.

Pacientes con función hepática alterada

Los datos de que se dispone en pacientes con la función alteradas con limitados, por tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con la función hepática alterada (ver secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

En pacientes pediátricos no debe excederse una dosis diaria máxima de 400 mg.

Como en el caso de adultos con las mismas infecciones, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. Fluconazol se administra como dosis única diaria.

En pacientes pediátricos con función renal alterada, consultar dosis en “*Pacientes con función renal alterada*”. La farmacocinética de fluconazol no ha sido estudiada en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (para “Niños recién nacidos a término” que habitualmente presentan inmadurez renal primaria, ver más adelante).

Bebés, niños pequeños y niños (de 28 días a 11 años de edad):

Indicación	Posología	Recomendación
Candidiasis mucosa	Dosis de inicio: 6 mg/kg Resto de dosis: 3 mg/kg una vez al día	La dosis inicial debe ser utilizada el primer día para alcanzar los niveles del estado estacionario 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 recaídas de meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencia	Dosis: 6 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
Profilaxis de <i>Candida</i> en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida (ver posología en Adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el médico podría necesitar evaluar que posología (adultos o niños) es la más adecuada. Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento mayor para fluconazol que el observado en adultos. Una dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponde a una 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 de que se dispone para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección 4.8. Si se requiere el tratamiento de la candidiasis vaginal en adolescentes (de 12 a 17 años de edad), la posología debe ser la misma que en adultos.

Recién nacidos a término (0 a 27 días):

Los neonatos excretan fluconazol lentamente.

Existen escasos datos farmacocinéticos que evalúen la posología en recién nacidos a término (ver sección 5.2).

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Recién nacidos a término (0 a 14 días)	Administrar los mismos mg/kg que a bebés, niños pequeños y	No se debe exceder una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72

	niños cada 72 horas	horas
Recién nacidos a término (15 a 27 días)	Administrar los mismos mg/kg que a bebés, niños pequeños y niños cada 48 horas	No se debe exceder una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas

Forma de administración

Fluconazol debe administrarse por vía oral (cápsulas, polvo para suspensión oral y jarabe) o por infusión intravenosa (solución para perfusión), la ruta dependerá del estado clínico del paciente. No es necesario cambiar la dosis diaria cuando se cambia de vía intravenosa a vía oral o viceversa.

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

Las cápsulas deben tragarse enteras con independencia de la ingesta de alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, compuestos tipo azólico o a cualquiera de los excipientes (enumerados en la sección 6.1).

La co-administración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples de 400 mg al día o superiores, en base a los resultados de un estudio de interacción de dosis múltiple. La co-administración de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por la enzima CYP3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tinea capitis

Fluconazol se ha estudiado para el tratamiento de la Tinea capitis en niños. Se ha demostrado que no es superior a la griseofulvina y la tasa global de éxito fue de menos del 20%. Por tanto, fluconazol no debe ser utilizado para la Tinea capitis.

Criptococosis

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de la criptococosis (por ejemplo, criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, por lo que se recomienda evitar la dosificación.

Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de otros tipos de micosis endémicas, como paracoccidiodomicosis, esporotricosis linfocutáneo e histoplasmosis es limitada, por lo que se recomienda evitar la dosificación.

Sistema renal

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal

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

Para la insuficiencia suprarrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona, ver sección 4.5 “Efecto de Fluconazol con otros medicamentos”.

Sistema hepatobiliar

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol ha sido asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muertes, principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes serias. En los casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol, no se ha observado una relación evidente con la dosis diaria total, duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad de fluconazol normalmente ha sido revertida al suspender el tratamiento.

Los pacientes que presenten pruebas anormales de función hepática durante el tratamiento con fluconazol deben ser cuidadosamente monitorizados para el desarrollo de un daño hepático más grave. El paciente debe ser informado de los síntomas que sugieren un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náuseas persistentes, vómitos e ictericia). El tratamiento de fluconazol debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe consultar a un médico.

Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluyendo fluconazol, han sido asociados con la 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 supervisión post-comercialización, se han dado casos muy raros de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes en pacientes tratados con fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes graves con múltiples factores de riesgo confusores, como enfermedad cardíaca estructural, anomalías electrolíticas y tratamiento concomitante que puede haber contribuido. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y *torsade de pointes*.

Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5).

Halofantrina

Se ha demostrado que halofantrina prolonga el intervalo QTc a la dosis terapéutica recomendada y es un sustrato de CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 4.5).

Reacciones dermatológicas

Durante el tratamiento con fluconazol, los pacientes han presentado en raras ocasiones reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Pacientes con SIDA son más propensos al desarrollo de reacciones cutáneas a muchos medicamentos. Si una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se desarrolla en un paciente tratado por una infección micótica superficial, el resto del tratamiento con este medicamento debe ser suspendido. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollan erupciones, deben ser estrechamente vigilados y debe interrumpirse el tratamiento con fluconazol si se desarrollan lesiones bullosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

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

Citocromo P450

Fluconazol es un inhibidor moderado del CYP2C9 y del CYP3A4. Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C19. Los pacientes tratados con fluconazol que son tratados de forma concomitante con medicamentos con un estrecho margen terapéutico metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, deben ser monitorizados (ver sección 4.5).

Terfenadina

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

Candidiasis

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

Excipientes

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.

Contiene Sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fluconazol Pharmathen 150 mg cápsulas: Contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos cuyo empleo concomitante está contraindicado

Cisaprida: Se han publicado informes sobre episodios cardíacos incluyendo “Torsade de Pointes” en pacientes que recibieron fluconazol y cisaprida de forma concomitante. Un estudio controlado demostró que la administración de 200 mg de fluconazol diarios concomitantemente con 20 mg de cisaprida cuatro veces al día produjo un aumento significativo de los niveles plasmáticos de cisaprida y prolongación del intervalo QT. El tratamiento concomitante con fluconazol y cisaprida está contraindicado (ver sección 4.3).

Terfenadina: Debido a la presentación de alteraciones graves del ritmo cardíaco, secundarios a una prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antifúngicos azólicos conjuntamente con terfenadina, se han realizado estudios sobre esta interacción. En un estudio en el cual se administró una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no se evidenció prolongación alguna del intervalo QTc. Otro estudio realizado con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol en dosis de 400 mg al día o superiores aumenta considerablemente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ambos medicamentos se toman de forma concomitante. El empleo combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o superiores con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). La coadministración de fluconazol en dosis inferiores a 400 mg al día con terfenadina debe ser estrechamente monitorizada.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol podría disminuir el aclaramiento del astemizol. El consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y a la aparición, con escasa frecuencia, de “torsade de pointes”. La coadministración de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

Pimozida: Aunque no se han realizado estudios in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede resultar en una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida podría dar lugar a una prolongación del intervalo QT y aparición, con escasa frecuencia, de “torsade de pointes”. La coadministración de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3).

Quinidina: Aunque no se han realizado estudios 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 ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y la aparición, con escasa frecuencia, de “torsade de pointes”. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección 4.3).

Eritromicina: El empleo concomitante de fluconazol y eritromicina puede aumentar, potencialmente, el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, “torsades de pointes”) y, por consiguiente, producir un fallo cardíaco repentino. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamentos cuyo empleo concomitante no se debe recomendar

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido al efector inhibidor sobre CYP3A4. El empleo concomitante de fluconazol y halofantrina puede potencialmente incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, “torsades de pointes”) y, por consiguiente, producir un fallo cardíaco repentino. Esta combinación debe evitarse (ver sección 4.4).

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

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

Medicamentos cuyo empleo concomitante implicaría la toma de precauciones y ajustes de dosis

Efecto de otros medicamentos sobre fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una reducción de un 25% en el AUC y un 20% en la vida media del fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina de forma concomitante, debe considerarse un aumento de la dosis de fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra fluconazol por vía oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de una irradiación total del cuerpo para trasplante de médula ósea, no se produce deterioro clínicamente significativo en la absorción de fluconazol.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la co-administración de dosis múltiples de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que reciben fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería requerir un cambio en la posología de fluconazol en los sujetos que recibieron diuréticos.

Efecto de fluconazol con otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor moderado de las isoenzimas 2C9 y 3A4 del sistema citocromo P450 (CYP). Fluconazol es también un inhibidor potente de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación, existe un riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 coadministrados con fluconazol. En consecuencia, debe tenerse precaución cuando se utilicen estas combinaciones y los pacientes deben ser estrechamente monitorizados. Debido a la larga media vida de fluconazol, su efecto de inhibición enzimática puede persistir durante 4 - 5 días tras finalizar el tratamiento con fluconazol (ver apartado 4.3).

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/kg) en voluntarios sanos, el AUC 10 de alfentanilo experimentó un aumento de dos veces probablemente debido a inhibición de CYP3A4. Podría ser necesario un ajuste de dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Las concentraciones de 5- nortriptilina y/o S-amitriptilina se deberían controlar al inicio del tratamiento combinado y tras una semana de tratamiento concomitante. La dosis de amitriptilina/nortriptilina debe ser ajustada si fuera necesario

Amfotericina B: La administración concurrente de fluconazol y amfotericina B en ratones infectados inmunosuprimidos y normales dio los siguientes resultados: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infección sistémica con *C. albicans*, sin interacción en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*

y antagonismo de ambos fármacos en infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. La trascendencia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios es desconocida.

Anticoagulantes: En la experiencia post-comercialización, al igual que con otros antifúngicos azólicos, se han reportado episodios de sangrado (hematoma, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena), asociados a aumento en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol y warfarina el tiempo de protombina aumentó hasta dos veces, probablemente debido a inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. El tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes de tipo cumarínico o indanodiona de forma concurrente con fluconazol debe ser estrechamente monitorizado. Puede que sea necesario un ajuste de dosis de anticoagulante.

Benzodiazepinas (de acción corta), por ejemplo midazolam, triazolam: Tras la administración oral de midazolam, fluconazol dio como resultado un aumento sustancial en la concentración de midazolam y los efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron el AUC de midazolam y la semivida 3,7 veces y 2,2 veces, respectivamente. 200 mg de fluconazol administrados diariamente de forma concurrente con 0,25 mg de triazolám por vía oral aumentaron el AUC de triazolam y la semivida 4,4 veces y 2,3 veces, respectivamente. Durante la administración concomitante de triazolam y fluconazol se ha observado una potenciación y prolongación de los efectos de triazolam. Si fuese necesario un tratamiento concomitante de benzodiazepinas en pacientes tratados con fluconazol, debe considerarse una reducción de la dosis de benzodiazepinas y los pacientes deben ser monitorizados adecuadamente.

Carbamazepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina y se ha observado un aumento del 30% de carbamazepina sérica. Existe riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Podría ser necesario un ajuste de dosis de carbamazepina, dependiendo del efecto/medida de concentración sérica.

Bloqueadores de los canales de calcio: Algunos antagonistas de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina (nifedipino, nicardipino, amlodipino, verapamilo y felodipino) son metabolizados por la isoenzima CYP3A4. Fluconazol puede aumentar potencialmente la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización constante en caso de reacciones adversas.

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg diarios) y celecoxib (200 mg) se produjo un aumento de la $C_{máx}$ y AUC de celecoxib de 68% y 134%, respectivamente. Podría ser necesario reducir a la mitad la dosis de celecoxib cuando se combine con fluconazol.

Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol produce un aumento de la bilirrubina y creatinina séricas. Esta combinación se puede utilizar prestando gran atención al riesgo de aumento de la bilirrubina y creatinina séricas.

Fentanilo: Se ha publicado un caso mortal por posible interacción de fluconazol y fentanilo. El autor determinó que el paciente falleció por intoxicación con fentanilo. Además, se ha demostrado en voluntarios sanos que fluconazol retrasa considerablemente la eliminación de fentanilo. La elevada concentración de fentanilo puede producir depresión de la respiración. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados debido al riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario ajustar la dosis de fentanilo.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta (dependiente de la dosis) cuando se administra concomitantemente fluconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por la isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por la isoenzima CYP2C9, como fluvastatina (disminución del metabolismo hepático de la estatina). Si fuera necesario un tratamiento concomitante, el paciente debe ser observado en busca de síntomas de miopatía y rabdomiolisis y se deben controlar los niveles de creatin-quinasa. Se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa si se observa un aumento marcado de creatin-quinasa o se diagnostica o se sospecha

miopatía o rabdomiólisis. Pueden ser necesarias dosis más bajas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa según se indica en la ficha técnica de las estatinas.

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

Ivacaftor (solo o combinado con medicamentos de la misma clase terapéutica): La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición en 1,9 veces a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1). Es necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor (solo o combinado) según se indica en la ficha técnica de ivacaftor (solo o combinado).

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

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

Ciclosporina: Fluconazol aumenta considerablemente la concentración plasmática y AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante con 200 mg al día de fluconazol y ciclosporina (2,7 mg/kg/día) se produjo un aumento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede ser utilizada reduciendo la dosis de ciclosporina en función de la concentración plasmática de ciclosporina.

Everolimus: Aunque no se han realizado estudios in vivo o in vitro, fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de everolimus por inhibición de CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus, probablemente por la inhibición del metabolismo a través de CYP3A4 y P-glicoproteína. Esta combinación se podrá utilizar con un ajuste de dosis de sirolimus dependiendo de las medidas de concentración/efecto.

Tacrolimus: Fluconazol podría aumentar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado oralmente debido a la inhibición del metabolismo intestinal vía CYP3A4. No se han observado cambios farmacocinéticos apreciable cuando se administra tacrolimus por vía intravenosa. El aumento de los niveles de tacrolimus ha sido asociado a nefrotoxicidad. La dosis de tacrolimus administrada oralmente debe reducirse dependiendo de la concentración sérica de tacrolimus.

Losartán: Fluconazol inhibe a la conversión del losartán en su metabolito activo (E-31 74), responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II producido por el tratamiento losartán. Se debe monitorizar en continuo la presión arterial de los pacientes.

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

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

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y AUC de flurbiprofeno aumentaron en un 23% y 81%, respectivamente, al administrarse concomitantemente con fluconazol frente a la administración de flurbiprofeno solo. De igual manera, C_{max} y AUC del isómero [S-(+)-ibuprofeno] farmacológicamente activo aumentó un 15% y 82% respectivamente, cuando fluconazol fue administrado concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg) frente a la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no ha sido específicamente estudiado, fluconazol puede aumentar, potencialmente, la exposición sistémica de otros AINEs que son metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda una monitorización frecuente en caso de reacciones adversas y toxicidad asociada a los AINEs. Podría ser necesario el ajuste de dosis de los AINEs.

Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante de dosis múltiples de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína por vía intravenosa, produjeron un aumento del AUC₂₄ de fenitoína en un 75% y C_{min} en un 128%. En la coadministración, deben controlarse los niveles de séricos de fenitoína con el fin de evitar su toxicidad.

Prednisona: Se publicó el caso de un paciente con trasplante hepático bajo tratamiento de prednisona que desarrolló insuficiencia aguda de la corteza suprarrenal al suspender un tratamiento de tres meses de duración con fluconazol. La interrupción del fluconazol causó posiblemente un aumento de la actividad de CYP3A4 que condujo a un aumento del metabolismo de prednisona. Los pacientes que reciben un tratamiento de larga duración con fluconazol y prednisona deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

Rifabutin: Fluconazol aumenta la concentración sérica de rifabutin, lo que conduce a un aumento de AUC de rifabutin de hasta un 80%. Se han publicado algunos informes de uveítis en pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y rifabutin. En terapia combinada, se deben tener presentes los síntomas de toxicidad de rifabutin.

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC de saquinavir aproximadamente un 50%, C_{max} aproximadamente un 55% y reduce el aclaramiento de saquinavir en aproximadamente un 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático por CYP3A4 e inhibición de P-glicoproteína. La interacción con saquinavir/ritonavir no ha sido estudiada y podría ser más marcada. Podría ser necesario un ajuste de dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la vida media sérica de sulfonilureas orales administradas concomitantemente (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda la monitorización frecuente de la glucemia y una reducción apropiada de la dosis de sulfonilurea durante la administración concomitante.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg de fluconazol durante 14 días condujo a una reducción del 18% en la tasa de aclaramiento plasmático medio de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o que tengan, por otras razones, mayor riesgo de toxicidad por teofilina, deben ser observados en caso de signos de toxicidad por teofilina mientras reciben fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si se desarrollan signos de toxicidad.

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

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

Alcaloides de la Vinca: Aunque no se ha estudiado, fluconazol podría aumentar los niveles plasmáticos de alcaloides de la Vinca (ej. vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, posiblemente a causa del efecto inhibidor de CYP3A4.

Vitamina A: En base al informe de un caso de un paciente que recibía terapia de combinación con ácido todo trans-retinoico (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se desarrollaron reacciones adversas

asociadas al sistema nervioso central en forma de pseudotumor cerebral que desapareció tras la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación puede ser utilizada pero habrá que tener presente la incidencia de reacciones adversas asociadas al sistema nervioso central.

Voriconazol: (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol por vía oral (400 mg el día 1, seguidos de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 varones sanos tuvo como resultado un aumento medio en la C_{max} y AUC_T de voriconazol de 57% (IC 90%: 20%, 107%) y el 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. No ha sido establecida la reducción de la dosis y / o frecuencia de voriconazol y fluconazol que elimina este efecto. Se recomienda monitorizar los efectos adversos asociados a voriconazol si voriconazol se utiliza de forma secuencial después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta C_{max} y AUC de zidovudina un 84% y 74% respectivamente, debido a una reducción del aclaramiento de zidovudina por vía oral de aproximadamente un 45%. Por otra parte, la vida media de zidovudina se prolongó aproximadamente un 128% tras el tratamiento combinado con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser controlados para detectar el desarrollo de reacciones adversas asociadas a zidovudina. Se debe considerar la reducción de dosis de zidovudina.

Azitromicina: Un estudio abierto, aleatorio, triple cruzado en 18 sujetos sanos evaluó el efecto de una dosis oral única de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una dosis oral única de 800 mg de fluconazol, además de los efectos de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No se encontró una interacción farmacocinética considerable entre fluconazol y azitromicina.

Anticonceptivos orales: Se han llevado a cabo dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado utilizando dosis múltiples de fluconazol. No hay efectos relevantes en el nivel hormonal en el estudio de 50 mg de fluconazol, pero 200 mg diarios hicieron aumentar la AUC de etinilestradiol y levonorgestrel en un 40% y 24% respectivamente. En consecuencia, es poco probable que la dosificación múltiple de fluconazol a esas dosis tenga algún efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

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

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

Embarazo

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

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de ≤ 150 mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a fluconazol oral durante el primer trimestre se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente 1 caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas ≤ 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.

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 coccidiodomicosis. 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.

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario.

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol a dosis altas y / o en regímenes prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna, alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas (ver sección 5.2). La lactancia materna puede mantenerse después de una dosis única de 150 mg de fluconazol o menos. No se recomienda la lactancia materna después del uso repetido o después de administrar altas dosis de fluconazol. Deben tenerse 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 afectó a la fertilidad en ratas machos o hembras (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 en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de mareos o convulsiones (ver sección 4.8), mientras toman fluconazol y deben ser advertidos de no conducir o utilizar máquinas si experimentan alguno 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 comunicadas con mayor frecuencia ($>1/10$) son dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de alanino aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina y erupción.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se han observado e informado de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($>1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, somnolencia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto	Tremor	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardiacos			Torsade de pointes (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento de fosfata alcalina sérica (ver sección 4.4)	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), aumento de bilirrubina (ver sección 4.4)	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular (ver sección 4.4)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (ver sección 4.4)	Erupción medicamentosa* (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, urticaria, aumento de la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática aguda	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

			generalizada (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, debilidad, astenia, fiebre		

* Incluida la erupción medicamentosa fijada.

Población pediátrica

La pauta e incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio documentadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excepto la indicación de candidiasis vaginal, son similares a las observadas 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 comunicado casos de sobredosis con fluconazol, alucinaciones y comportamiento paranoide por sobredosis.

En caso de sobredosis, puede ser adecuado un tratamiento sintomático (incluyendo, si fuera necesario, medidas de soporte y lavado gástrico).

Fluconazol se elimina principalmente a través de la orina; una diuresis forzada por volumen, probablemente, podría aumentar la velocidad de eliminación del medicamento. Una sesión de hemodiálisis de tres horas de duración reduce los niveles plasmáticos aproximadamente un 50%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para empleo sistémico, derivados triazólicos y tetrazólicos.
Código ATC: J02 AC01.

Mecanismo de acción

Fluconazol es un agente antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la desmetilación de 14 alfa-lanosterol mediada por el citocromo P-450, un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides se correlaciona con la pérdida consecuyente de ergosterol en la membrana fúngica y puede ser responsable de la acción antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado tener mayor selectividad por las enzimas del citocromo P-450 fúngicas que por las enzimas de los sistemas citocromo P-450 de varios mamíferos.

No se ha demostrado que una dosis de 50 mg diaria de fluconazol administrada durante 28 días influya sobre los niveles plasmáticos de testosterona en varones, ni sobre la concentración de esteroides en mujeres en edad fértil. Fluconazol, en dosis diarias de 200 - 400mg no tiene efecto clínicamente significativo sobre

los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios varones sanos. Los estudios de interacción con antipirina indican que dosis únicas o múltiples de fluconazol 50 mg no afectan su metabolismo

Sensibilidad *in vitro*

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

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

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica

En estudios con animales, existe una correlación entre los valores de CIM y la eficacia frente a micosis experimentales debido a *Candida* spp. En estudios clínicos, existe una relación casi lineal 1:1 entre AUC y dosis de fluconazol. También existe una directa relación, aunque imperfecta entre AUC o dosis y el éxito de la respuesta clínica de la candidiasis oral y, en menor medida, al tratamiento de la candidemia. Del mismo modo, la curación es menos probable en las infecciones causadas por cepas con CIM de fluconazol más alto.

Mecanismo de resistencia

Las especies de *Candida* han desarrollado una serie de mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos.

Se sabe que las cepas de hongos que se han desarrollado uno o más de estos mecanismos de resistencia tienen una alta concentración inhibitoria mínima (CIM) a fluconazol, lo que repercute negativamente en la eficacia *in vivo* y clínica.

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

Se han notificado informes de superinfección con especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, que a menudo tienen inherentemente una sensibilidad reducida (*C. glabrata*) o resistencia a fluconazol (por ejemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Tales infecciones pueden requerir tratamiento antifúngico alternativo. Los mecanismos de resistencia no se han aclarado completamente en algunas especies de *Candida* intrínsecamente resistentes (*C. krusei*) o emergentes (*C. auris*).

Puntos de corte EUCAST

Basado en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), la susceptibilidad *in vitro* y la respuesta clínica, EUCAST-AFST (Comité Europeo de Pruebas de susceptibilidad a los antibióticos - Subcomité de pruebas de sensibilidad antifúngica) ha determinado puntos de corte para fluconazol para las especies de *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2020)-versión 3; Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana, Tablas de puntos de corte para la interpretación de CMI para los antifúngicos, Versión 10.0, válidos desde 2020-02-04). Estos se han dividido en especies no relacionadas con puntos de corte, que se han establecido fundamentalmente en base a datos PK/PD y son independientes de las distribuciones de CMI de especies específicas, y especies relacionadas con puntos de corte, para las especies asociadas más frecuentemente con la infección humana. Estos puntos de corte se recogen en la siguiente tabla:

Antifúngico	Puntos de corte para especies relacionadas (S < /R >) en mg/l	Especies relacionadas con punto de corte
-------------	---	--

							de cor S</R> mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptible; R = Resistente

A = Puntos de corte para especies no-relacionadas determinados en base a datos PK/PD que son independientes de la distribución de CMI de especies específicas. Solo para uso en organismos que no tienen punto de corte específico.

-- = Ensayo de susceptibilidad no recomendado ya que la especie es un pobre organismo diana para el medicamento.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles en el estado estacionario se alcanzan en el día 4-5 con dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1) o dos veces la dosis diaria habitual permite alcanzar el 90% de los niveles plasmáticos en el estado estacionario el día 2.

Distribución

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

Fluconazol ha demostrado una buena penetración en todos los tejidos y fluidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis criptocócica, la concentración de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente un 80% de la concentración plasmática.

Se alcanzan concentraciones de fluconazol más altas, muy por encima de la concentración sérica, en piel, estrato córneo, dermis y epidermis y sudor ecrico. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. Con una dosis diaria de 50 mg, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 $\mu\text{g/g}$, y después de siete días de la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 $\mu\text{g/g}$. Con una dosis semanal de 150 mg, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4 $\mu\text{g/g}$ y 7 días después de la segunda dosis aún era de 7,1 $\mu\text{g/g}$.

La concentración de fluconazol en las uñas después de 4 meses de tratamiento con una dosis 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, y fluconazol fue detectable en muestras de uñas 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Biotransformación

Fluconazol es metabolizado en pequeña medida. Sólo un 11% de la dosis radioactiva se excreta metabolizada en orina. Fluconazol es un inhibidor moderado de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5). Fluconazol también es un inhibidor potente de la isoenzima CYP2C19.

Eliminación

La semivida de eliminación de fluconazol es aproximadamente 30 horas. Fluconazol se elimina, preferentemente por vía renal. Aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece inalterada en orina. El aclaramiento del fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única para el tratamiento de la candidiasis vaginal y una dosis diaria para el resto de micosis en que está indicado.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <20 ml/min) la semivida aumentó de 30 a 98 horas. En consecuencia, es necesario reducir la dosis. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor medida por diálisis peritoneal. Después de tres horas de sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 50% de fluconazol se elimina de 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 niños

Los datos farmacocinéticos se evaluaron a 113 pacientes pediátricos de 5 estudios, 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiples, y un estudio en recién nacidos prematuros. Los datos de un estudio no fueron interpretables debido a los cambios en la formulación a lo largo del estudio. Los datos adicionales se obtuvieron de un estudio de uso compasivo.

Tras la administración de 2–8 mg/kg de fluconazol a niños de edades entre 9 meses y 15 años, se encontró un AUC de aproximadamente 38 µg·h/ml por cada unidad de dosis de 1 mg/kg. La semivida de eliminación plasmática varía entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue de aproximadamente 880 ml/kg después de dosis múltiples. Después de una dosis única se encontró un mayor semivida de eliminación plasmática de fluconazol de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable con la semivida de eliminación plasmática de fluconazol tras una única administración de 3 mg/kg por vía intravenosa a niños de 11 días-11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo fue de unos 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en recién nacidos se limita a los estudios de farmacocinética en recién nacidos prematuros. La edad media al recibir la primera dosis fue de 24 horas (rango 9-36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75-1,10 kg) en 12 recién nacidos prematuros de gestación promedio de alrededor de 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo, se administraron un máximo de cinco dosis de 6 mg/kg de fluconazol por infusión intravenosa cada 72 horas. La semivida (horas) fue de 74 (rango 44-185) en el día 1, disminuyendo con el tiempo a un valor medio de 53 (rango 30-131) en el día 7 y 47 (rango 27-68) el día 13. El área bajo la curva (microgramo·h/ml) fue de 271 (rango 173-385) el día 1 y aumentó con una media de 490 (rango de 292 a 734) el día 7 y disminuyó con una media de 360 (rango 167 - 566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1183 (rango 1070-1470) el día 1 y aumentado con el tiempo hasta un valor medio de 1184 (intervalo 510-2130) el día 7 y 1328 (intervalo 1040-1680) el día 13.

Farmacocinética en ancianos

Se ha realizado un estudio farmacocinético en 22 sujetos, de 65 años de edad o mayores que recibieron una sola dosis de 50 mg por vía oral de fluconazol. Diez de estos pacientes fueron tratados con diuréticos de forma concomitante. La C_{max} fue de 1,54 µg/ml, alcanzándose 1,3 horas después de la administración de la dosis. El AUC medio fue de 76,4 ± 20,3 µg•h/ml, y la semivida terminal fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos comunicados en voluntarios varones jóvenes. La coadministración de diuréticos no altera significativamente el AUC o C_{max}. Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de medicamento recuperado inalterado en orina (0-24 h, 22%) y las estimaciones de aclaramiento renal de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fueron en general inferiores a los de los voluntarios más jóvenes. Por tanto, la alteración en la biodisponibilidad de fluconazol en ancianos parece estar relacionada con las características de reducción de función renal de este grupo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico

Carcinogénesis

Fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses a dosis de 2,5; 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 27 veces la dosis recomendada en humanos). Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron una mayor incidencia 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 1000 µg/ml) no demostraron evidencia de aberraciones cromosómicas.

Toxicidad para la reproducción

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

No se observaron efectos sobre el feto a 5 o 10 mg/kg; a dosis de 25 y 50 mg/kg y superiores se observó un aumento en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal). A dosis que oscilan entre 80 mg/kg y 320 mg/kg se incrementó la letalidad embrionaria en ratas y las anomalías fetales incluyeron costillas onduladas, paladar hendido y osificación craneo – facial anormal. A dosis de 20 mg/kg por vía oral, el inicio del parto se retrasó ligeramente y se observaron distocia y prolongación del parto en unos pocos ejemplares a dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg administrados por vía intravenosa. A estas dosis, las alteraciones durante el parto se reflejaron en un ligero aumento en el número de cachorros nacidos muertos y disminución de la supervivencia neonatal. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad especie-específica del fluconazol de reducir los estrógenos a dosis altas. Dicho cambio hormonal no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fluconazol Pharmathen 50 mg contiene:

Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina (E460),
Almidón de maíz pregelatinizado,
Dióxido de silicio coloidal (E551),
Estearato de magnesio (E470b)
Laurilsulfato sódico

Recubrimiento de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171),
Amarillo quinolina (E104),
Amarillo óxido de hierro (E172),
Azul patente V (E131) y
Gelatina.

Fluconazol Pharmathen 100 mg contiene:

Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina (E460),
Almidón de maíz, pregelatinizado,
Dióxido de silicio coloidal (E551),
Estearato de magnesio (E470b),
Laurilsulfato sódico

Recubrimiento de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171),
Amarillo óxido de hierro (E172),
Gelatina

Fluconazol Pharmathen 150 mg contiene:

Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina (E460),
Almidón de maíz, pregelatinizado,
Dióxido de silicio coloidal (E551),
Estearato de magnesio (E470b),
Laurilsulfato sódico

Recubrimiento de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171),
Amarillo quinolina (E104),
Amarillo anaranjado S (E110),
Gelatina.

Fluconazol Pharmathen 200 mg contiene:

Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina (E460),
Almidón de maíz, pregelatinizado,
Dióxido de silicio coloidal (E551),
Estearato de magnesio (E E470b),
Laurilsulfato sódico

Recubrimiento de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171),
Gelatina.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC transparente. Tamaños de envase:

- Fluconazol Pharmathen 50 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 y 100 cápsulas.
- Fluconazol Pharmathen 100 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 50, y 100 cápsulas.
- Fluconazol Pharmathen 150 mg: 1, 2 y 4 cápsulas.
- Fluconazol Pharmathen 200 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 50, y 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion str.,
15351 Pallini, Attiki,
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fluconazol Pharmathen 50 mg: 71.685
Fluconazol Pharmathen 100 mg: 71.686
Fluconazol Pharmathen 150 mg: 71.687
Fluconazol Pharmathen 200 mg: 71.688

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

Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024