

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluconazol Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución para perfusión contiene 2 mg de fluconazol.

Cada bolsa de 50 ml contiene 100 mg de fluconazol.

Cada bolsa de 100 ml contiene 200 mg de fluconazol.

Excipientes:

Sodio, 3,54 mg/ml

Cada bolsa de 50 ml contiene 177 mg (7,7 mmol) de sodio.

Cada bolsa de 100 ml contiene 354 mg (15,4 mmol) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución acuosa estéril, transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Tratamiento de las micosis causadas por *Candida*, *Cryptococcus* y otras levaduras sensibles, especialmente:

- candidiasis sistémicas (incluyendo infecciones graves diseminadas y peritonitis)
- candidiasis graves de las mucosas (incluyendo candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica y candidiasis broncopulmonar no invasiva), cuando no es posible el tratamiento oral
- meningitis criptocócica
- profilaxis frente a candidiasis graves (especialmente *Candida albicans*) en pacientes con neutropenia debido a un trasplante de médula ósea.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales para el uso apropiado de los antimicóticos. Antes de iniciar el tratamiento, se deberán tomar muestras para un análisis microbiológico, y posteriormente se deberá confirmar la idoneidad de la terapia (ver sección 4.2 y sección 5.1).

La respuesta micológica en algunos pacientes con meningitis criptocócica grave tratados con fluconazol, podría ser más lenta que la de otros tratamientos (ver sección 4.4).

##### Niños y adolescentes

Tratamiento de micosis causadas por *Candida* y otras levaduras sensibles, en concreto:

- candidiasis sistémicas (incluyendo infecciones diseminadas graves y peritonitis);
- candidiasis graves en mucosas (incluyendo candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica y candidiasis broncopulmonar no invasiva), cuando no es posible el tratamiento oral.

El fluconazol no debe usarse para el tratamiento de la tinea capitis.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales para el uso apropiado de los antimicóticos. Antes de iniciar el tratamiento, se deberán tomar muestras para un análisis microbiológico, y posteriormente se deberá confirmar la idoneidad de la terapia (ver sección 4.2 y sección 5.1).

## 4.2 Posología y forma de administración

### Método de administración

Únicamente para uso como perfusión intravenosa.

El tratamiento con fluconazol debería ser iniciado por un médico experto en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. La dosis dependerá de la naturaleza y gravedad de la infección. El tratamiento de aquellos tipos de infección que requieran dosis múltiples deberá continuar hasta que los parámetros clínicos, o los análisis de laboratorio, indiquen que la infección activa ha desaparecido. Un período de tratamiento insuficiente puede provocar recurrencia de la infección activa.

Fluconazol está también disponible en presentaciones orales. Se debe cambiar de la vía intravenosa a la oral tan pronto como sea posible. Cuando se cambia la ruta de administración de intravenosa a oral, no es necesario modificar la dosis diaria de fluconazol.

### ADULTOS

Consultar las recomendaciones de dosis específicas en la **Tabla 1**.

### ANCIANOS

Cuando no se presenten síntomas de insuficiencia renal, deben administrarse las dosis normales de adultos. Consultar la **Tabla 1**.

### **Tabla 1 – Directrices para la dosis a administrar en adultos tratados por vía intravenosa**

El tratamiento con fluconazol deberá iniciarlo un médico experto en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas.

Indicación	Dosis diaria inicial (mg)	Dosis diaria posterior (mg)	Duración recomendada del tratamiento	Recomendaciones adicionales
<u>Candidiasis sistémica:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infecciones invasivas por <i>Candida</i></li> </ul>	400-800	200-400	Según la respuesta clínica	La dosis elegida tendrá en cuenta los patrones locales de resistencia al fluconazol (ver sección 5.1). Cuando la sensibilidad del patógeno no esté aún establecida, se deberá considerar la mayor dosis de forma inicial. En la mayoría de los casos, sería preferible una dosis de choque de 800 mg el primer día, seguida de una dosis diaria de 400 mg.
<u>Candidiasis graves de las mucosas:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• candidiasis orofaríngea</li> </ul>	100	100	7 a 14 días	Usar únicamente cuando no sea posible la administración oral.  En algunos casos podría ser necesaria una dosis diaria superior a 100 mg y una prolongación del tratamiento.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• otras infecciones por <i>Candida</i> de las mucosas (excepto candidiasis genitales)</li> </ul> <p><u>Tratamiento de meningitis criptocócica:</u></p>	100	100	14 a 30 días	En pacientes con SIDA, se debe valorar la duración del tratamiento de mantenimiento respecto al elevado riesgo de presentar resistencia al fluconazol.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tratamiento inicial</li> </ul> <p><u>Profilaxis contra infecciones graves por <i>Candida</i>:</u></p>	400	200-400	Normalmente de 6 a 8 semanas	La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• en pacientes con neutropenia debido a un trasplante de médula ósea.</li> </ul>	400	400	Ver directrices adicionales	La administración de fluconazol debe iniciarse varios días antes de una aparición esperada de neutropenia y continuarse durante los siete días posteriores a que el recuento de neutrófilos sea superior a 1.000 células por mm <sup>3</sup> .

### POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Fluconazol Kern Pharma 2 mg/ml no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 16 años debido a que los datos sobre seguridad y eficacia son insuficientes (ver sección 5.2).

Sólo se debe utilizar en caso de no disponer de una terapia alternativa.

Para recomendaciones de dosis específicas, consultar la **Tabla 2**.

Al igual que en las infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. El fluconazol se administra en dosis única. Teniendo en cuenta que la eliminación en neonatos es más lenta, los intervalos entre dosis deben aumentarse.

Para los niños con insuficiencia renal, véanse las dosis en “Uso en pacientes con insuficiencia renal”.

**Tabla 2 – Directrices para dosis a administrar en pacientes pediátricos tratados por vía intravenosa**

Grupo de edad	Indicación(es)	Dosis recomendada	Recomendaciones adicionales
<i>Neonatos</i>	<b>Nota:</b> <b>Se dispone de pocos datos farmacocinéticos que apoyen las posologías indicadas en neonatos (véase sección 5.2).</b>		
	• 2 semanas o menos	Todas las indicaciones listadas abajo	6 – 12 mg/kg cada 72 horas
	• 3 a 4 semanas	Todas las indicaciones listadas abajo	6 – 12 mg/kg cada 48 horas
<i>Niños de cuatro semanas y mayores</i>	<b>Nota:</b> <b>En niños no se debe exceder la dosis de 400 mg diarios.</b>		
	• Candidiasis	6 – 12 mg/kg por	

	sistémicas ● Infección por <i>Cryptococcus</i>  ● Candidiasis de las mucosas  ● Prevención de las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos con riesgo debido a neutropenia tras quimioterapia citotóxica	día  3 mg/kg por día  3-12 mg/kg/día	Puede utilizarse una dosis de choque de 6 mg/kg el primer día, para alcanzar más rápidamente el estado estacionario.  La dosis dependerá del grado y de la duración de la neutropenia inducida (ver dosis en adultos).
--	--	--	--

### PACIENTES (ADULTOS Y PEDIÁTRICOS) CON INSUFICIENCIA RENAL

Fluconazol se excreta predominantemente por la orina como fármaco inalterado.

En pacientes con insuficiencia renal a los que se administran dosis múltiples de fluconazol, puede administrarse la dosis inicial de choque recomendada (consultar Tabla 1). Tras esta dosis de carga, la dosificación diaria (dependiendo de la indicación) se ajusta en relación al aclaramiento de creatinina, tal como se indica a continuación:

**Tabla 3 – Ajustes necesarios de la dosis después de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal**

(Dependiendo de las condiciones clínicas, pueden ser necesarios ajustes adicionales de la dosis)

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/minuto)</b>	<b>Porcentaje de la dosis recomendado</b>
> 50	régimen normal de dosificación (100%)
11 – 50	mitad de la dosis normal (50%)
Pacientes sometidos a diálisis	una dosis después de cada sesión de diálisis

La farmacocinética del fluconazol no ha sido estudiada en niños con insuficiencia renal.

### PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Fluconazol debe ser administrado únicamente con especial cuidado y bajo monitorización estricta en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

### INTERACCIONES QUE REQUIEREN AJUSTES EN LA DOSIS

Cuando se haya prescrito el uso concomitante de rifampicina o hidroclorotiazida, serán necesarias algunas modificaciones en las dosis establecidas en las Tablas 1 a 3.

En la sección 4.5 se indican más detalles.

Velocidad de perfusión e instrucciones de uso:

En adultos, la velocidad de perfusión no debe exceder 10 ml/min (20 mg/min).

En niños, la velocidad de perfusión no debe exceder 5 ml/min (10 mg/min).

En niños prematuros, el tiempo de perfusión debería ser como mínimo de 15 minutos.

En pacientes que requieran restricción de sodio o de líquidos deberá considerarse la modificación de la velocidad de administración, al ser Fluconazol Kern Pharma una solución salina. En tales casos, el tiempo de perfusión será más largo.

Fluconazol Kern Pharma está formulado en una solución de cloruro de sodio al 0,9%, de manera que cada 100 ml de solución para perfusión contienen 15 mmol de Na<sup>+</sup> y 15 mmol de Cl<sup>-</sup>. En aquellos pacientes que requieran restricción de sodio o de líquido, se deberá considerar la velocidad de administración.

Fluconazol puede administrarse de forma oral o por perfusión intravenosa. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las condiciones clínicas del paciente.

Para las instrucciones de uso y manipulación, ver la sección 6.6.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al fluconazol o a otros compuestos azólicos o a alguno de los excipientes.
- Fluconazol no debe ser administrado concomitantemente con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan por el CYP3A4, tales como cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida y quinidina. Ver sección 4.4 y sección 4.5.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hay algunas evidencias que muestran que en algunos pacientes con meningitis criptocócica tratados con fluconazol, la respuesta micológica puede ser más lenta en comparación con el tratamiento con anfotericina B en combinación con flucitosina. Por ello, en la elección del tratamiento en pacientes con meningitis criptocócica grave tal consideración deberá tenerse en cuenta.

En algunos pacientes, sobre todo aquellos con graves patologías subyacentes como SIDA y cáncer, se han observado anomalías en las pruebas de función hepática o renal, pruebas hematológicas y otras pruebas de función bioquímica durante el tratamiento con Fluconazol Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión. No obstante, se duda tanto de su relevancia clínica como de su relación con el tratamiento.

En aquellos pacientes que presenten alteraciones en las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol se deberán controlar los indicadores del desarrollo de una lesión hepática más grave, ya que no puede desestimarse que el causante sea el fluconazol. La administración de fluconazol deberá interrumpirse si durante el tratamiento aparecen signos o síntomas que concuerden con una enfermedad hepática.

En raras ocasiones, se ha informado de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con patologías graves subyacentes. No se observó una relación evidente entre la hepatotoxicidad y la dosis diaria total de fluconazol, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente.

La toxicidad hepática fue normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento. En caso de producirse un aumento de los valores de los enzimas hepáticos del paciente durante el tratamiento con fluconazol, se deberá valorar el beneficio del tratamiento frente al riesgo de desarrollar daño hepático grave si se continúa la terapia.

Se debe reducir la dosis de fluconazol cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min (ver sección 4.2).

Algunos derivados azólicos, incluido el fluconazol, se han asociado a una prolongación del intervalo QT. Raramente se han descrito casos de Torsade de Pointes durante el tratamiento con fluconazol. Aunque no se ha establecido formalmente una asociación entre fluconazol y la prolongación del intervalo QT, el fluconazol debería administrarse con precaución en pacientes con patologías potencialmente proarritmogénicas tales como:

- prolongación congénita o adquirida del intervalo QT
- cardiomiopatía, en particular en los casos de insuficiencia cardíaca
- bradicardia con relevancia clínica (incluyendo la sinusal)
- arritmias sintomáticas
- alteraciones electrolíticas
- administración concomitante de medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5)

Las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, deben normalizarse antes de iniciar el tratamiento con fluconazol.

En casos raros, durante el tratamiento con fluconazol algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a diversos fármacos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica leve presenta exantema, que se considera atribuible al fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento.

Si aparecen erupciones en pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas, se les deberá someter a un seguimiento estricto e interrumpir el tratamiento con fluconazol si presentan lesiones bullosas en la piel o desarrollan eritema multiforme.

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de CYP3A4. Los pacientes que reciban fluconazol junto a un fármaco con rango terapéutico estrecho (p.ej. warfarina o fenitoína) y que se metabolizan por CYP2C9 y/o CYP3A4 deben monitorizarse cuidadosamente (ver secciones 4.3 y 4.5).

El fluconazol puede prolongar el tiempo de protrombina después de la administración de warfarina. Se recomienda controlar atentamente el tiempo de protrombina.

Se han descrito casos raros de reacciones anafilácticas (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución en aquellos pacientes que presenten insuficiencia renal. Ver la sección 4.2.

En las mujeres en edad fértil para las que esté indicado un tratamiento de larga duración, deberán adoptarse las medidas contraceptivas apropiadas (ver sección 4.6).

Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad de fluconazol en niños y adolescentes menores de 16 años son todavía limitados. Por tanto, debe evaluarse el beneficio esperado frente al potencial riesgo del tratamiento con fluconazol.

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg/día y terfenadina requiere un seguimiento cuidadoso de los pacientes (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene 15,4 mmol (354 mg) de sodio por cada 100 ml de solución, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio y en aquellos que requieran restricción líquida. Consultar la sección 2 para ver el contenido de sodio por envase.

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

Además de las interacciones citadas a continuación, el uso concomitante de fluconazol con fármacos que se metabolizan vía CYP2C9 y CYP3A4 puede producir un riesgo de concentraciones séricas elevadas de tales fármacos. El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de CYP3A4. Por tanto, cuando a un paciente se le administre una terapia combinada con este tipo de medicación, deberá tenerse precaución y llevarse a cabo siempre un seguimiento estricto. Los efectos del fluconazol pueden persistir durante 4-5 días debido a su semivida larga.

Después de la administración de fluconazol, se han descrito las siguientes interacciones.

*Las siguientes combinaciones están contraindicadas (ver sección 4.3):*

- **Astemizol (sustrato del CYP3A4):**  
La sobredosis de astemizol puede provocar una prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular grave, torsades de pointes y paro cardíaco. La administración concomitante de astemizol con fluconazol está contraindicada debido a los posibles efectos cardíacos graves y potencialmente mortales.
- **Cisaprida (sustrato del CYP3A4):**  
En pacientes con tratamiento concomitante con cisaprida y fluconazol, se han descrito efectos cardiovasculares, incluso torsades de pointes. La administración de 200 mg de fluconazol una vez al día junto a cuatro tomas diarias de 20 mg de cisaprida provocó un incremento significativo de los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida y fluconazol está contraindicada (ver sección 4.3).
- **Terfenadina (con dosis de 400 mg de fluconazol o superiores, sustrato del CYP3A4):**  
Se han descrito arritmias cardíacas graves, secundarias a la prolongación del intervalo QTc, en pacientes que estaban recibiendo terfenadina y medicamentos antifúngicos tales como compuestos triazólicos. Tal prolongación no se observa durante el tratamiento concomitante con una dosis diaria de fluconazol de 200 mg. Los niveles plasmáticos de terfenadina se incrementaron significativamente con dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol. Por ello, el uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg/día o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado. El tratamiento concomitante con dosis inferiores a 400 mg al día debería controlarse cuidadosamente.

*Efectos de otros medicamentos sobre el fluconazol*

- **Hidroclorotiazida:**  
En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos que recibieron concomitantemente fluconazol y dosis múltiples de hidroclorotiazida se produjo un incremento de hasta un 40% de las concentraciones plasmáticas de fluconazol. Aunque un efecto de esta magnitud no requeriría un cambio en el régimen de dosificación de fluconazol, en pacientes que estén recibiendo simultáneamente diuréticos, el prescriptor lo deberá tener en cuenta.
- **Rifampicina (inductor del CYP450):**  
La administración simultánea de fluconazol (200 mg) y rifampicina (600 mg diarios) provocó una disminución del 23% en el área bajo la curva (ABC) del fluconazol en voluntarios sanos. Por ello, en pacientes tratados con esta combinación de fármacos se deberá considerar un incremento de la dosis de fluconazol.

*Posibles efectos del fluconazol sobre el metabolismo de otros medicamentos*

- **Alfentanilo (sustrato del CYP3A4):**  
En la administración intravenosa simultánea de 400 mg de fluconazol y 20 µg/kg de alfentanilo en voluntarios sanos, se duplicó la AUC<sub>10</sub> del alfentanilo y su aclaramiento se redujo en un 55%, probablemente por la inhibición del CYP3A4. La combinación puede requerir un ajuste de la dosis.



- **Amitriptilina:**

Se han descrito varios casos de aumento de concentraciones de amitriptilina y síntomas de toxicidad por tricíclicos cuando la amitriptilina se administra de forma concomitante con el fluconazol. Se ha descrito que la perfusión concomitante de fluconazol y nortriptilina, metabolito activo de la amitriptilina, puede llevar a un aumento de los niveles de nortriptilina. Debido al riesgo de toxicidad de la amitriptilina, debe considerarse la necesidad de monitorizar los niveles de amitriptilina y puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis.
- **Anticoagulantes (sustrato del CYP2C9):**

En el tratamiento concomitante con fluconazol y warfarina, el tiempo de protrombina aumentó hasta duplicarse. Ello se debe probablemente a la inhibición del metabolismo de la warfarina a través del CYP2C9. Debería realizarse un seguimiento cuidadoso del tiempo de protrombina en pacientes que reciban anticoagulantes de tipo cumarínico junto con fluconazol.
- **Medicamentos antirretrovirales (sustrato del CYP3A4):**

Algunos estudios muestran un aumento de los niveles séricos tras la administración concomitante de fluconazol y fármacos antirretrovirales como nevirapina.
- **Benzodiazepinas (sustrato del CYP3A4):**

El fluconazol puede inhibir el metabolismo de las benzodiazepinas a través del CYP3A4, p. ej. midazolam y triazolam. En un tratamiento concomitante de dosis oral única de fluconazol (400 mg) y midazolam (7,5 mg), la ABC de midazolam aumentó 3,7 veces y su semivida 2,2 veces. Debe evitarse tal combinación. Si se considera que el tratamiento simultáneo es necesario, habrá que considerar una reducción de la dosis de midazolam y deberá realizarse un seguimiento estricto del paciente. En el tratamiento concomitante con fluconazol (100 mg diarios durante 4 días) y triazolam (0,25 mg), la ABC y la semivida del triazolam aumentaron 2,5 y 1,8 veces, respectivamente. Se ha observado un aumento y una prolongación de los efectos del triazolam. Tal combinación puede requerir una reducción de la dosis del triazolam.
- **Antagonistas del calcio (sustrato del CYP3A4):**

Algunos antagonistas de los canales de calcio de tipo dihidropiridina, incluyendo nifedipino, isradipino, nicardipino, amlodipino y felodipino, se metabolizan a través del CYP3A4. Existen estudios que han descrito edema periférico extenso, vértigo, hipotensión, cefaleas, enrojecimiento del rostro y/o concentraciones séricas elevadas del antagonista del calcio, tras la coadministración del azol itraconazol con felodipino, isradipino o nifedipino. Podría producirse también una interacción con fluconazol.
- **Carbamazepina (sustrato del CYP3A4):**

Algunos estudios muestran un aumento de los niveles séricos de carbamazepina después de la administración concomitante de fluconazol y carbamazepina
- **Celecoxib (sustrato del CYP2C9):**

El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg diarios) y celecoxib (200 mg) produjo un aumento de un 68 % y 134 % de la  $C_{max}$  y de la ABC de celecoxib, respectivamente. Se recomienda reducir la dosis de celecoxib a la mitad en los tratamientos conjuntos con fluconazol.
- **Ciclosporina (sustrato del CYP3A4):**

En el tratamiento concomitante de dosis de 200 mg de fluconazol diarios y ciclosporina (2,7 mg/kg/día), la AUC de la ciclosporina aumentó aproximadamente 1,8 veces y su aclaramiento se redujo aproximadamente de un 55%. Sin embargo, en otro estudio de dosis múltiples, en pacientes trasplantados de médula ósea con administración de 100 mg diarios de fluconazol, no se vieron afectados los niveles de ciclosporina. Se recomienda la monitorización de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que estén recibiendo fluconazol.



- **Didanosina:**

La coadministración de didanosina y fluconazol parece segura y tiene poco efecto en la farmacocinética o eficacia de la didanosina. Sin embargo, es importante monitorizar la respuesta al fluconazol. Puede ser útil escalar la dosis de fluconazol antes de administrar didanosina.
- **Halofantrina (sustrato del CYP3A4):**

Los fármacos que inhiben la vía CYP3A4, inhiben el metabolismo de la halofantrina y pueden causar la prolongación del intervalo QT. No se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina.
- **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (sustrato de CYP2C9 o CYP3A4):**

El riesgo de miopatía se incrementa cuando fluconazol se administra de forma concomitante con inhibidores de HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el CYP3A4, como la atorvastatina y la simvastatina, o por el CYP2C9, como la fluvastatina. Pueden producirse incrementos individuales de hasta un 200% en el área bajo la curva (AUC) de fluvastatina como consecuencia de la interacción entre fluvastatina y fluconazol. Los pacientes tratados diariamente con 80 mg de fluvastatina y altas dosis de fluconazol pueden verse expuestos a concentraciones considerables de fluvastatina. Se recomienda precaución si se considera necesaria la administración concomitante de fluconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Puede ser necesario reducir la dosis de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se debe vigilar si los pacientes presentan síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se deben seguir las concentraciones séricas de creatina quinasa (CK). Se debe suspender el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa si se observa una elevación marcada de los niveles de CK o si se diagnostica o se sospecha una posible miopatía o rabdomiolisis.
- **Losartán (sustrato del CYP2C9):**

El fluconazol inhibe la conversión del losartán a su metabolito activo (E-3174), que es responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de angiotensina II que se observa durante el tratamiento con losartán. El tratamiento concomitante con fluconazol puede producir un aumento de las concentraciones de losartán y un descenso de las concentraciones de su metabolito activo. Se recomienda controlar la tensión arterial de los pacientes que reciban la combinación de estos dos fármacos.
- **Metadona (sustrato del CYP3A4):**

Se ha descrito que después de la administración simultánea de fluconazol y metadona se intensifica el efecto de la metadona. Un estudio farmacocinético muestra un aumento promedio de la ABC de la metadona en un 35%.
- **Anticonceptivos orales:**

Se han llevado a cabo dos estudios farmacocinéticos con la combinación de anticonceptivos orales y fluconazol a dosis múltiples. No hubo ningún efecto relevante sobre los niveles hormonales al administrar 50 mg de fluconazol. Tras la administración de 200 mg de fluconazol diarios, las áreas bajo la curva (ABCs) del etinilestradiol y del levonorgestrel se incrementaron un 40% y un 24%, respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de dosis múltiples de fluconazol afecte la eficacia de los contraceptivos orales combinados.
- **Fenitoína (sustrato del CYP2C9):**

Tras la administración intravenosa de 200 mg de fluconazol junto a 250 mg de fenitoína, la AUC<sub>24</sub> y la C<sub>min</sub> de fenitoína aumentaron un 75 % y un 128 %, respectivamente. Durante el tratamiento concomitante, deberán monitorizarse los niveles plasmáticos de fenitoína y ajustarse las dosis.
- **Prednisona (sustrato del CYP3A4 que es metabolizado a prednisolona):**

Se ha comunicado que un receptor de un trasplante hepático, que estaba siendo tratado con prednisona, sufrió una crisis adisoniana cuando se suspendió el tratamiento con fluconazol que había estado recibiendo durante tres meses. La retirada de fluconazol probablemente produjo un

aumento en la actividad de CYP3A4, lo que provocó un aumento de la degradación de prednisona. Cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol a pacientes que están recibiendo concomitantemente prednisona (u otra terapia con adrenocorticoides) por un tiempo prolongado, debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes en busca de síntomas de insuficiencia adrenal.

- **Rifabutina (sustrato del CYP3A4):**

Cuando fluconazol se administra de forma concomitante con rifabutina se produce una elevación de los niveles séricos de rifabutina. Se han comunicado episodios de uveítis. Los pacientes que reciban tratamiento concomitante deberán ser controlados cuidadosamente.

- **Sulfonilureas (sustrato del CYP2C9):**

Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de sulfonilureas (glibenclamida, glipizida, clorpropamida y tolbutamida), administradas de forma concomitante en voluntarios sanos. El fluconazol y las sulfonilureas pueden administrarse conjuntamente a pacientes diabéticos, pero debe considerarse la posibilidad de que pueda producirse un episodio hipoglucémico. Los niveles de glucosa en sangre deberán controlarse cuidadosamente.

- **Tacrolimus y sirolimus (sustrato del CYP3A4):**

En un tratamiento oral concomitante de fluconazol y tacrolimus (0,15 mg/kg dos veces al día) se produjo una elevación de los niveles séricos de tacrolimus de 1,4 y 3,1 veces, con las dosis diarias de fluconazol de 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se han descrito casos de nefrotoxicidad. Aunque no se han realizado estudios de interacciones entre fluconazol y sirolimus, se cree que pueden presentar una interacción similar. Los pacientes que reciban fluconazol y tacrolimus o sirolimus de forma concomitante deberán ser controlados cuidadosamente y se deberá considerar un ajuste de la dosis.

- **Teofilina:**

La administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la cifra media de aclaramiento plasmático de teofilina. Los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o sean pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados mientras estén recibiendo fluconazol, por si aparecen signos de toxicidad por teofilina, en cuyo caso, se deberá modificar apropiadamente el tratamiento.

- **Trimetrexato:**

El fluconazol puede inhibir el metabolismo del trimetrexato e incrementar las concentraciones plasmáticas de trimetrexato. Si no es posible evitar la administración concomitante de ambos fármacos, se debe controlar cuidadosamente la toxicidad (supresión de la médula ósea, disfunción renal y hepática y ulceración gastrointestinal) y los niveles séricos de trimetrexato.

- **Bases xánticas, otros fármacos antiepilépticos e isoniazida:**

Cuando se administra concomitantemente fluconazol con bases xánticas, otros fármacos antiepilépticos e isoniazida, se deben realizar análisis para el seguimiento del paciente.

- **Zidovudina:**

Estudios de interacción han mostrado que la administración conjunta de 200 mg o 400 mg diarios de fluconazol incrementa el valor de la AUC de zidovudina entre un 20% y un 70%, probablemente debido a la inhibición de su conversión metabólica a glucurónido. Aquellos pacientes que estén recibiendo esta combinación deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina.

### ***Otras interacciones con medicamentos***

- **Anfotericina B:**

Estudios *in vitro* e *in vivo* con animales han mostrado antagonismo entre la anfotericina B y los derivados azólicos. El mecanismo de acción de los imidazoles consiste en inhibir la síntesis de

ergosteroles en las membranas celulares fúngicas. La anfotericina B actúa uniéndose a los esteroides en la membrana celular y alterando la permeabilidad de la misma. Los efectos clínicos de este antagonismo todavía son desconocidos y podría ocurrir un efecto similar con el complejo anfotericina B colesterol-sulfato.

- **Medicamentos que prolongan el intervalo QT:**

Se han comunicado algunos casos que indican que fluconazol podría tener el potencial de inducir una prolongación del intervalo QT dando lugar a arritmias cardíacas graves. Los pacientes tratados de forma concomitante con fluconazol y otros fármacos que prolongan el intervalo QT deben vigilarse cuidadosamente, dado que no se puede excluir un efecto aditivo.

Estudios de interacción han demostrado que la administración concomitante de fluconazol con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de someterse a radioterapia corporal completa por trasplante de médula ósea, no afecta significativamente a la absorción de fluconazol.

Los médicos deben tener en cuenta que aunque no se han realizado estudios de interacción con otros fármacos, tales interacciones podrían ocurrir.

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

### **Embarazo**

Datos obtenidos en varios cientos de mujeres embarazadas tratadas con dosis estándares de fluconazol (inferiores a 200 mg diarios) administradas como dosis únicas o repetidas durante el primer trimestre de embarazo, no indicaron efectos indeseables en el feto.

Se han descrito casos de anomalías congénitas múltiples (incluidas braquicefalia, displasia de oído, fontanela anterior gigante, curvatura femorales y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres recibieron dosis elevadas de fluconazol (400-800 mg/día) durante tres meses o más, por coccidiomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos efectos no está clara.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3), sin embargo, se desconoce el riesgo potencial en humanos.

El fluconazol, a dosis estándares y durante periodos de tratamiento breves, no debería usarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. No deben realizarse tratamientos con altas dosis de fluconazol o prolongados, excepto en pacientes con infecciones potencialmente fatales.

Debido a los posibles efectos teratogénicos, las mujeres en edad fértil deberán tomar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

### **Lactancia**

El fluconazol pasa a la leche materna en concentraciones inferiores a las halladas en el plasma. Se puede continuar la lactancia tras una dosis única de 200 mg de fluconazol o menor. No se recomienda la lactancia tras una administración repetida o tras dosis elevadas de fluconazol.

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

La influencia de Fluconazol Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es insignificante. Sin embargo, deberá tenerse en cuenta que pueden producirse mareos, convulsiones y otros efectos secundarios (ver sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos y los estudios post-comercialización se observaron las siguientes reacciones adversas asociadas al fluconazol.

Las frecuencias vienen definidas del modo siguiente:

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 ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Hasta el momento no se han descrito reacciones adversas muy frecuentes (1/10).

Órgano / Sistema	Frecuentes ( $\geq 1/100$ hasta < 1/10)	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ hasta < 1/100)	Raras ( $\geq 1/10.000$ hasta < 1/1.000)	Muy raras ( $< 1/10.000$ ),	Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
<b>Infección e infestación</b>					Infección debida a microorganismos resistentes
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		anemia	agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			reacciones anafilácticas	angioedema, edema del rostro	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, hipopotasemia		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		insomnio, somnolencia			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	convulsiones, mareos, parestesias, alteración del gusto, temblores, vértigo			
<b>Trastornos cardiacos</b>			arritmia ventricular (prolongación)		

			del intervalo QT Torsade de Pointes) (ver sección 4.4)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea	dispepsia, flatulencia, anorexia, estreñimiento, sequedad de boca,			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	aumento significativo en el suero de las actividades de los enzimas hepáticos como ALP, ALT y AST	colestasis, un aumento clínicamente significativo de la bilirrubina total, ictericia, hepatotoxicidad	hepatitis, necrosis hepática, insuficiencia hepática con casos fatales aislados. Se deberán monitorizar estrictamente los valores de laboratorio (ver sección 4.4)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	eritema maculopapular, sarpullido	urticaria, prurito, incremento de la sudoración	alteraciones exfoliativas de la piel (síndrome de Stevens-Johnson), alopecia	alteraciones exfoliativas de la piel (necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell)	pustulosis exantemática aguda generalizada, erupciones (permanentes) por fármacos
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		mialgia			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		cambios en las analíticas de las funciones			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		fatiga, malestar, astenia, fiebre			

Las reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes infectados con el VIH (21 %) que en los pacientes no infectados (13%). No obstante, el perfil de reacciones adversas en los pacientes infectados con el VIH fue similar al de los no infectados.

*Pacientes pediátricos:*

El perfil y la incidencia de las reacciones adversas y de las anomalías de resultados de laboratorio hallados durante el uso pediátrico son comparables a los observados en adultos.

## 4.9 Sobredosis

La mayoría de los pacientes con sobredosis padecieron problemas gastrointestinales y reacciones cutáneas (comezón, sarpullido, etc.). Se ha informado de un caso de sobredosis con fluconazol en un paciente de 42 años infectado con el VIH, que presentó alucinaciones y mostró un comportamiento paranoide tras comunicar que había ingerido 8.200 mg de fluconazol, sin supervisión médica. El paciente fue ingresado en el hospital y el cuadro se resolvió en 48 horas.

### Tratamiento

En caso de sobredosis, pueden resultar apropiadas las medidas paliativas y un tratamiento sintomático, realizando, si es necesario, un lavado gástrico.

El fluconazol se elimina principalmente por la orina. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas reduce los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%. No se dispone de datos sobre el efecto de la diuresis inducida.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Grupo farmacoterapéutico

Antimicóticos de uso sistémico, derivado triazólico.  
Código ATC: J02A C01.

#### Mecanismo de acción

El fluconazol pertenece a la clase de los antimicóticos triazólicos, con una acción principalmente fungistática. Es un inhibidor potente y selectivo de la síntesis de ergosterol en los hongos, lo que conduce a defectos de la membrana celular. El fluconazol es muy específico para los enzimas fúngicos del citocromo P450.

#### Mecanismo de resistencia

Dependiendo de las especies de levadura implicadas, en los mecanismos principales de resistencia al fluconazol, al igual que en otros antifúngicos azólicos, interviene la dificultad de acumulación del fármaco en la célula mediante

- (i) alteración de la composición de aminoácidos y de lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa,
- (ii) un incremento del flujo de salida del fármaco, y
- (iii) una alteración de la vía biosintética del ergosterol.

Se cree que la causa principal de inhibición de la vía sintética de ergosterol en *Candida albicans* es el bloqueo de la esterol C5,6-desaturasa, que está codificada por ERG3. En la especie más resistente, *Candida glabrata*, no está clara cuál es la vía principal, pero se cree que procede de la expresión de los genes CDR (CDR1, CDR2 y MMDR1) responsables del flujo de salida del fármaco desde las células. Por tanto, la resistencia al fluconazol suele conferir resistencia a otros agentes antifúngicos azólicos. Los estudios han demostrado que en *Cryptococcus neoformans* existen mecanismos de resistencia basados en estos mismos principios, y que pueden verse afectados por una exposición previa a agentes antifúngicos azólicos.

Por ello, cuando se administra fluconazol, al igual que con cualquier otra quimioterapia antimicrobiana, se debe considerar cuidadosamente la relación entre el beneficio de la dosis propuesta y el riesgo de que se desarrolle resistencia.

#### Puntos de corte

Según EUCAST, pueden aplicarse al fluconazol los puntos de corte siguientes:

Organismo	Puntos de corte según EUCAST (µg/ml)	
	S ≤	R >
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i>	2	4
Puntos de corte no relacionados con la especie	2	4

El espectro antimicótico de fluconazol incluye diversos patógenos como las especies *Candida albicans*, no-*Candida albicans*, *Cryptococcus* y dermatofitos.

En determinadas especies, la prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo; por ello, sería conveniente disponer de información local, sobre todo en los tratamientos de infecciones graves. Si es necesario, se debería pedir consejo a un experto cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que ponga en duda la utilidad del fármaco, por lo menos en algunos tipos de infección.

<b>Especies habitualmente sensibles</b>	
<i>C.albicans</i> <i>C.kefyr</i> <i>C.lusitaniae</i> <i>C.parapsilosis</i>	
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede constituir un problema</b>	
<i>C.dublinskiensis</i> <i>C.famata</i> <i>C.guilliermondii</i> <i>C.pelliculosa</i> <i>C.tropicalis</i>	
<b>Microorganismos</b>	<b>intrínsecamente resistentes</b>
<i>C.glabrata</i> <i>C.krusei</i>	

Se han aislado cepas resistentes de *Candida albicans* en pacientes de SIDA que habían recibido tratamientos prolongados con fluconazol.

Las infecciones causadas por especies de *Aspergillus*, *Zygomycetes* incluyendo *Mucor* y *Rhizopus*, *Microsporium* y *Trichophyton* no deben tratarse con fluconazol ya que éste presenta escasa o nula actividad contra estos hongos.

Se ha estudiado la eficacia del fluconazol en la tinea capitis en dos estudios aleatorizados y controlados con un total de 878 pacientes, en los que fluconazol se comparó con griseofulvina. El fluconazol a 6 mg/kg/día durante 6 semanas no resultó superior a la griseofulvina administrada a 11 mg/kg/día durante 6 semanas. La tasa de éxito global a las 6 semanas fue baja en todos los grupos de tratamiento (fluconazol 6 semanas: 18,3% ; fluconazol 3 semanas : 14,7% ; griseofulvina : 17,7%). Estos resultados se corresponden con la evolución natural de la tinea capitis sin ningún tratamiento.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción



Las propiedades farmacocinéticas del fluconazol son similares tras su administración intravenosa u oral. El fluconazol se absorbe bien tras administración oral. Presenta una biodisponibilidad absoluta superior al 90%. La absorción oral no se ve afectada por la ingestión simultánea de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se alcanzan entre 0,5 y 1,5 h después de la administración de la dosis. Tras una administración de dosis únicas diarias durante 4 ó 5 días, se alcanza el 90% del nivel de estado estacionario.

La concentración plasmática es proporcional a la dosis. Después de la administración de 200 mg de fluconazol, la  $C_{max}$  es aprox. 4,6 mg/l y las concentraciones en estado de equilibrio al cabo de 15 días son de unos 10 mg/l. Tras la administración de 400 mg de fluconazol, la  $C_{max}$  es aprox. 9 mg/l y las concentraciones plasmáticas de equilibrio al cabo de 15 días son de unos 18 mg /l. La toma de una dosis doble el primer día lleva a concentraciones plasmáticas de aprox. 90% de las concentraciones en estado de equilibrio en el segundo día.

### **Distribución**

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

El fluconazol alcanza una buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Las concentraciones de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica, las concentraciones de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son de aprox. 80% de las concentraciones plasmáticas correspondientes.

En el estrato córneo, la epidermis y la dermis y el sudor exocrino se alcanzan concentraciones de fluconazol más elevadas que las séricas. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. Por ejemplo, con una dosis semanal de 150 mg, la concentración de fluconazol en el estrato córneo después de la segunda dosis fue de 23,3 microgramos/g. Siete días después de finalizado el tratamiento, la concentración de fluconazol era aún de 7,1 microgramos/g.

### **Metabolismo**

El metabolismo del fluconazol tiene una extensión limitada. Únicamente el 11% de una dosis marcada radiactivamente se excreta en forma de metabolitos en la orina.

### **Eliminación**

El fluconazol se excreta principalmente por vía renal. Aproximadamente un 80% de la dosis se excreta por la orina, en forma no metabolizada. El aclaramiento del fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencias de metabolitos circulantes.

La semivida media en el plasma es de aprox. 30 h. Esta semivida plasmática prolongada permite la administración de dosis únicas diarias en el tratamiento de todas las indicaciones.

### **Propiedades farmacocinéticas en niños**

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron de 113 pacientes pediátricos incluidos en 5 estudios, 2 estudios a dosis única, 2 a dosis repetida y un estudio en neonatos prematuros. Los datos de un estudio no pudieron interpretarse debido a que hubo cambios de la formulación durante el mismo. Se obtuvieron datos adicionales de un estudio de uso compasivo. Después de la administración de 2-8 mg/kg de fluconazol a niños de edades comprendidas entre 9 meses y 15 años, se encontró una AUC de aproximadamente 38  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  por cada unidad de dosis de 1 mg/kg. El promedio de la semivida de eliminación plasmática de fluconazol osciló entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue de aproximadamente 880 ml/kg tras dosis múltiples. Tras una dosis única se encontró una semivida de eliminación plasmática más elevada, de aproximadamente 24 horas, valor similar a la semivida de eliminación plasmática de fluconazol tras una

administración única i.v. de 3 mg/kg a niños entre 11 días y 11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo de edad fue de unos 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en neonatos se reduce a los estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La edad media en el momento de la primera dosis fue de 24 horas (intervalo 9-36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (intervalo 0,75-1,10 kg) para 12 neonatos pre-término, con gestaciones promedio de aproximadamente 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo; se administró un máximo de cinco perfusiones intravenosas de fluconazol de 6mg/kg cada 72 horas. La semivida media el primer día (horas) fue de 74 (intervalo 44-185), reduciéndose a lo largo del tiempo, hasta una media de 53 (intervalo 30-131) el día 7 y 47 (intervalo 27-68) el día 13. El área bajo la curva (microgramos.h/ml) fue 271 (intervalo 173-385) el día 1 y aumentó a una media de 490 (intervalo 292-734) el día 7, reduciéndose hasta una media de 360 (intervalo 167-566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1183 (intervalo 1070-1470) el día 1 y aumentó a lo largo del tiempo, a una media de 1184 (intervalo 510-2130) el día 7 y 1328 (intervalo 1040-1680) el día 13.

No se han investigado las propiedades farmacocinéticas del fluconazol en niños con insuficiencia renal.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de estudios convencionales de toxicidad general y a dosis repetidas, de genotoxicidad y carcinogenicidad no indican un riesgo especial para humanos que no haya sido considerado previamente en otras secciones de esta ficha técnica

En los estudios de toxicidad reproductiva en rata, se observó un aumento en la incidencia de hidronefrosis y una extensión de la pelvis renal, así como un aumento en la letalidad embrionaria. Se detectaron también incrementos de las alteraciones anatómicas, retrasos en la osificación, prolongaciones del parto y distocia. En los estudios de toxicidad **en la reproducción** en conejos se detectaron algunos abortos

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio.  
Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 4.2.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3 Periodo de validez

Antes de la apertura: 2 años.

Tras la apertura: Desde un punto de vista microbiológico, las diluciones deben utilizarse inmediatamente.

**Se ha demostrado una estabilidad química y física en condiciones de uso, tras la dilución, durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes de la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 36 horas a temperaturas entre 2 y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.**

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. **No refrigerar o congelar.** Mantener la bolsa en su embalaje externo para protegerla de la luz. Ver las condiciones de conservación del producto una vez diluido en la sección 6.3.

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

50 ml o 100 ml en bolsas de plástico de polipropileno con cierres de goma (tipo I) y cápsulas de aluminio con tapas flip-off. Formatos de 10 bolsas.

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

Medicamento de un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente.

La solución debe ser inspeccionada visualmente antes de la administración para comprobar la ausencia de partículas o los cambios de color. Sólo se debe utilizar la solución si es transparente y está libre de partículas.

Fluconazol Kern Pharma 2 mg/ml solución para perfusión puede administrarse utilizando un sistema de perfusión con una de las soluciones siguientes, y no debe mezclarse con otros medicamentos en la solución para perfusión.

<i>Diluyente</i>	<i>Concentración de fluconazol resultante</i>
Cloruro de sodio 0,9% solución para perfusión	1,0 mg/ml
Dextrosa 20% solución para perfusión	1,0 mg/ml
Solución Ringer Lactato para perfusión	1,0 mg/ml
Solución Ringer para perfusión	1,0 mg/ml
Cloruro de potasio 0,3%-Dextrosa 5% solución para perfusión	1,0 mg/ml
Bicarbonato de sodio 4,2% solución para perfusión	1,0 mg/ml

**Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse siguiendo las normativas locales**

### 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

**KERN PHARMA, S.L.**  
**Venus, 72. Poligono Industrial Colon II.**  
**08228– Tarrasa, Barcelona**  
**España**

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

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

Septiembre de 2011

### 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2009