

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluconazol Kabi 2mg/ml solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 50 ml de solución para perfusión contiene 100 mg de fluconazol  
Cada 100 ml de solución para perfusión contiene 200 mg de fluconazol  
Cada 200 ml de solución para perfusión contiene 400 mg de fluconazol

Cada ml de solución contiene 2 mg de fluconazol.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene 9 mg de cloruro sódico (equivalentes a 0,154 mmol de sodio) (ver sección 4.4)

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles con pH de 4.0 a 8.0 y una osmolaridad de aproximadamente 308 mOsm /kg

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Fluconazol Kabi está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4)
- Coccidioidomicosis (ver sección 4.4)
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica
- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.

Fluconazol Kabi está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
- Recaídas de candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes infectados con VIH quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un trasplante hematopoyético de células madre) (ver sección 5.1).

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

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

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

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los antifúngicos (ver sección 5.1).

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

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

### Adultos

<b>Indicaciones</b>		<b>Posología</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
<b>Criptococosis</b>	Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el 1 <sup>er</sup> día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg una vez al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día.
	Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
<b>Coccidiomicosis</b>		200 mg a 400 mg una vez al día	11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea.
<b>Candidiasis invasiva</b>		Dosis de carga: 800 mg el 1 <sup>er</sup> día Dosis posteriores: 400 mg una vez al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo de sangre y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
<b>Tratamiento de candidiasis de las mucosas</b>	Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 a 400 mg el 1 <sup>er</sup> día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la

		Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg una vez al día	función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1 <sup>er</sup> día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg una vez al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	Candiduria	200 mg a 400 mg una vez al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	Candidiasis atrófica crónica	50 mg una vez al día	14 días
	Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg una vez al día	Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
<b>Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída</b>	Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
	Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune.
<b>Profilaxis de las infecciones por <i>Candida</i></b>		200 mg a 400 mg una vez al día	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células/mm <sup>3</sup> .

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver “*Pacientes con insuficiencia renal*”).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Fluconazol se elimina fundamentalmente por excreción renal como fármaco inalterado.

No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a la población pediátrica) con insuficiencia de la función renal que reciban dosis múltiples de fluconazol, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis de carga inicial, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

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

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### Población pediátrica

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

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

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

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

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

#### *Adolescentes (de 12 a 17 años):*

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cual es la posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de

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

*Neonatos a término (0 a 27 días):*

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

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

Método de administración

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

La perfusión intravenosa se administra a una velocidad no superior a 10 ml/min. Fluconazol Kabi solución para perfusión está formulado en cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), cada 200 mg (frasco 100 ml) contiene 15 mmol de  $Na^+$  y de  $Cl^-$ . Dado que fluconazol está disponible como solución diluida de cloruro sódico, los pacientes que precisen una restricción de sodio o de fluidos, se debe tener en cuenta la velocidad de administración de fluidos.

Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

**4.3. Contraindicaciones**

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

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento con dosis múltiples de 400 mg o superiores de fluconazol al día, en base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples.

Está contraindicada la coadministración de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina, y eritromicina en pacientes que reciban Fluconazol Kabi (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

*Tinea capitis*

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

Criptococosis

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

Candidiasis

Los estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Éstas suelen ser intrínsecamente resistentes (por ejemplo, *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una reducida susceptibilidad al fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecciones pueden requerir una terapia antifúngica alternativa como consecuencia del fracaso del tratamiento. Por lo tanto, se aconseja a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de la resistencia de varias especies de *Candida* al fluconazol.

#### Micosis endémicas profundas

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

#### Sistema renal

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

#### Insuficiencia suprarrenal

Se sabe que Ketoconazol causa insuficiencia suprarrenal, y esto podría ser también aplicable a fluconazol, aunque raramente se ha visto.

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

#### Sistema hepatobiliar

Fluconazol Kabi debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

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

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

#### Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. El fluconazol causa la prolongación del QT a través de la inhibición de la corriente del canal rectificador de potasio (I<sub>Kr</sub>). La prolongación del QT causada por otros medicamentos (como la amiodarona) puede amplificarse mediante la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de *torsades de pointes* en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición. Los pacientes con hipocaliemia e insuficiencia cardíaca avanzada corren un mayor riesgo de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y *torsades de pointes*.

Fluconazol Kabi debe ser administrado con precaución a pacientes con condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).-

#### Halofantrina

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

#### Reacciones dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones vesiculares o eritema multiforme.

Se ha notificado una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

#### Hipersensibilidad

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

#### Citocromo P450

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

#### Terfenadina

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

#### Excipientes

Este medicamento contiene 177/354/708 mg de sodio por 50/100/200 ml, equivalentes a 8,85/17,7/35,4 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

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

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

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre los que se incluye *torsades de pointes* en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver sección 4.3).

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

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una

prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

*El uso concomitante de los siguientes medicamentos requiere precaución y ajuste de la dosis:*

#### Efecto de otros medicamentos en fluconazol

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

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

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de una dosis múltiple de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería requerir un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.

#### Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor moderado del citocromo P450 (CYP) isoenzimas 2C9 y 3A4. Fluconazol es además un potente inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen

combinaciones con alguno de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3).

**Alfentanilo:** Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/kg) en voluntarios sanos, el AUC<sub>10</sub> de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

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

**Anfotericina B:** La administración concomitante de fluconazol y anfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

**Anticoagulantes:** En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico o indanediona a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

**Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam:** Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentaron el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

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

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

**Celecoxib:** El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de celecoxib en un 68 % y un 134 %, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

**Ciclofosfamida:** El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los

niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener gran consideración del riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

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

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

Ibrutinib: los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de ibrutinib y pueden aumentar el riesgo de toxicidad. Si no se puede evitar la combinación, reducir la dosis de ibrutinib a 280 mg una vez al día (dos cápsulas) mientras dure el uso del inhibidor y realizar una estrecha vigilancia clínica.

Ivacaftor: la coadministración con ivacaftor, un potenciador del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y la exposición a hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1,9 veces. Se recomienda una reducción de la dosis de ivacaftor a 150 mg una vez al día para los pacientes que toman inhibidores moderados del CYP3A concomitantes, como fluconazol y eritromicina

Olaparib: Los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol aumentan las concentraciones de olaparib en plasma; no se recomienda el uso concomitante. Si la combinación no puede evitarse, se debe limitar la dosis de olaparib a 200 mg dos veces al día.

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

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

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

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

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

Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, mecanismo de

acción del losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

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

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** La  $C_{max}$  y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la  $C_{max}$  y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron un 15% y un 82% respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

**Fenitoína:** Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC<sub>24</sub> de fenitoína del 75 % y de la C<sub>min</sub> del 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

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

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

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

**Sulfonilureas:** Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

**Teofilina:** En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.

**Tofacitinib:** La exposición a tofacitinib se incrementa cuando tofacitinib se administra de manera simultánea con medicamentos que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una

inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Por lo tanto, se recomienda la reducción de la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día cuando se combinen dichos medicamentos.

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

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

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración por vía oral de voriconazol (400 mg cada 12 horas durante 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol (400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-24}$  de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la  $C_{max}$  y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

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

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

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

##### Embarazo

Un estudio observacional ha sugerido un aumento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre.

Se han notificado casos de anomalías congénitas múltiples (incluyendo braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres fueron tratadas durante al menos 3 meses o más con altas dosis de fluconazol (400-800 mg/día) para la coccidioidomycosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos acontecimientos no está clara.

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulativa de  $\leq 150$  mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento del riesgo global de malformaciones en el feto. En un amplio estudio observacional de cohortes, la exposición al fluconazol oral en el primer trimestre se asoció a un pequeño aumento del riesgo de malformaciones musculoesqueléticas,

correspondiente a aproximadamente 1 caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumulativas  $\leq 450$  mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente 4 casos adicionales por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumulativas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue de 1,29 (IC del 95%: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral y de 1,98 (IC del 95%: 1,23 a 3,17) para dosis superiores a 450 mg de fluconazol.

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No debe ser utilizado fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe ser usado durante el embarazo excepto para tratar infecciones que potencialmente supongan una amenaza para la vida.

#### Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna y alcanza concentraciones similares que las plasmáticas (ver sección 5.2). Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única de 150 mg de fluconazol. No se recomienda la lactancia después de una administración repetida o de una dosis elevada de fluconazol. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre para el uso de Fluconazol Kabi y cualquier efecto adverso potencial del Fluconazol Kabi sobre el lactante proveniente o de la condición materna subyacente.

#### Fertilidad:

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

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

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

A continuación se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con Fluconazol Kabi, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ), o frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

<b>Clasificación por órgano y sistema</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Anafilaxia	
<b>Trastornos del metabolismo y de la</b>		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia,	

<b>nutrición</b>			hipopotasemia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio, somnolencia		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Convulsiones, mareos, parestesia, alteración del gusto	Temblor	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo		
<b>Trastornos cardíacos</b>			<i>Torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea	Dispepsia, flatulencia, estreñimiento, boca seca		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver sección 4.4)	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (ver sección 4.4)	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción (ver sección 4.4)	Erupción medicamentosa* (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Mialgia		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga, malestar, astenia, astenia, fiebre		

\* Incluida la erupción fija por medicamentos

Se ha notificado una reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con fluconazol (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica:

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

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas:*

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

### **4.9. Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis con Fluconazol Kabi.

Se han notificado alucinaciones y un comportamiento paranoide de forma concomitante. En caso de sobredosis puede ser adecuado un tratamiento sintomático con mantenimiento de las constantes vitales y lavado gástrico si es necesario .

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos. Código ATC: J02A C01.

#### Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un período máximo de hasta 28 días, no afecta a las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 mg a 400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

#### Sensibilidad *in vitro*

*In vitro*, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra una susceptibilidad reducida al fluconazol, mientras que *C. krusei* y *C. auris* son resistentes al fluconazol.

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

### **Mecanismo de resistencia**

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

Se han comunicado casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, que a menudo tienen una susceptibilidad inherente reducida (*C. glabrata*) o resistencia al fluconazol (por ejemplo, *C. krusei*, *C. auris*).. Tales infecciones pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

### **Puntos de corte (según EUCAST)**

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), en la sensibilidad *in vitro* y en la respuesta clínica (EUCAST-AFST) (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana - subcomité de pruebas de sensibilidad a antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol (válidos desde el 16-11-2015) - versión 8.0). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S≤/R>[mg/L])						Puntos de corte no relacionados con especies <sup>A</sup> (S≤/R>[mg/L])
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	
Fluconazol	2/4	0,002/32	--	2/4	2/4	IE	2/4

S = Sensible, R = Resistente

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

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

IE = No hay suficiente evidencia de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para la terapia con el medicamento. Los valores de los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para esta especie son en general superior al de *C. albicans*.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

### **Absorción**

Fluconazol se absorbe bien por vía oral, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se

ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas postdosis.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

### **Distribución**

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

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

Se alcanzan elevadas concentraciones de fluconazol, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrico. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 días tras la segunda dosis aún era de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas tras cuatro meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05 µg/g en uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas 6 meses tras la finalización del tratamiento.

### **Biotransformación**

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

### **Eliminación**

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

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

En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR < 20 ml/min) la semivida aumentó de 30 a 98 horas. Consecuentemente, la reducción de la dosis es necesaria. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor extensión por diálisis peritoneal. Después de una sesión de hemodiálisis de 3 horas, alrededor del 50% se elimina desde la sangre.

### **Farmacocinética durante la lactancia**

Un estudio farmacocinético en diez mujeres lactantes, que habían interrumpido temporal o permanentemente la lactancia materna, evaluó las concentraciones de fluconazol en plasma y leche materna durante 48 horas después de una dosis única de 150 mg de Fluconazol. El fluconazol se detectó en la leche materna a una concentración promedio de aproximadamente el 98% de la concentración en el plasma materno. La concentración máxima media en leche materna fue de 2,61 mg/L a las 5,2 horas después de la dosis. La dosis diaria estimada de fluconazol desde la leche materna para lactantes (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) basada en que la concentración máxima media de leche es de 0,39 mg/kg/día, es aproximadamente el 40% de la dosis neonatal recomendada (<2 semanas de edad) o el 13% de la dosis recomendada para el lactante para la candidiasis de las mucosas.

### Farmacocinética en niños

Se han evaluado los datos farmacocinéticos de 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiples y un estudio en neonatos prematuros. Los datos de uno de los estudios no pudieron ser interpretados debido a cambios en la formulación a lo largo del estudio. Se dispone de datos adicionales correspondientes a un estudio de uso compasivo.

Tras la administración de 2 a 8 mg/kg de fluconazol a niños con edades comprendidas entre 9 meses y 15 años, se encontró una AUC de 38  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  por 1 mg/kg de dosis. La semivida de eliminación media de fluconazol en plasma osciló entre las 15 y las 18 horas y el volumen de distribución fue aproximadamente de 880 ml/kg tras dosis múltiples. Se encontró una semivida de eliminación de fluconazol en plasma mayor, de aproximadamente 24 horas tras una sola administración. Estos resultados son comparables con la semivida de eliminación de fluconazol en plasma tras una sola administración de 3 mg/kg i.v. en niños de edades comprendidas entre los 11 días y los 11 meses. El volumen de distribución en este grupo de edad fue de 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en neonatos se limita a los estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La edad media a la primera dosis fue de 24 horas (rango de 9 a 36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75 a 1,10 kg) para 12 neonatos pretérmino de una gestación media de alrededor de las 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo; se administró un máximo de 5 perfusiones intravenosas de 6 mg/kg de fluconazol cada 72 horas. La vida media (horas) el primer día fue de 74 (rango 44 a 185) y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (rango 30 a 131) al séptimo día y de 47 (rango 27 a 68) en el día 13. El área bajo la curva ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) fue de 271 (rango 173 a 385) el primer día e incrementó a una media de 490 (rango 292 a 734) el día 7 y disminuyó hasta una media de 360 (rango 167 a 566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue de 1183 (rango 1070 a 1470) en el primer día e incrementó con el tiempo hasta una media de 1184 (rango 510 a 2130) el día 7 y hasta 1328 (rango 1040 a 1680) el día 13.

### Farmacocinética en pacientes de edad avanzada:

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos con 65 años de edad o mayores que recibieron una única dosis oral de 50 mg de fluconazol. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La  $C_{\text{max}}$  fue de 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de  $76,4 \pm 20,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y la semivida media terminal fue de 46,2 horas. Estos datos farmacocinéticos son mayores que los valores análogos descritos para voluntarios varones jóvenes y sanos. El uso concomitante de diuréticos no alteró significativamente el AUC ni la  $C_{\text{max}}$ . Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición de fluconazol en pacientes de edad avanzada parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de éste grupo.

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

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

### Carcinogénesis

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

### Mutagénesis

Fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en las pruebas de mutagenicidad en 4 cepas de *Salmonella typhimurium* y en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Los estudios *in vivo* citogenéticos

(células de médula ósea murinas, tras la administración oral de fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a fluconazol en 1000 µg/ml) no mostraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

#### Toxicidad reproductiva

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

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

El comienzo del parto se retrasó ligeramente a dosis orales de 20 mg/kg y se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras a dosis intravenosas de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad específica de la especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Cloruro sódico

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico o hidróxido sódico para ajuste de pH

### **6.2. Incompatibilidades**

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

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

Envase sin abrir:

Frascos LDPE (KabiPac<sup>®</sup>): 3 años

Bolsa de poliolefina (**freeflex**<sup>®</sup>): 2 años

#### Tras la apertura

L El producto debe ser utilizado inmediatamente.

#### Tras dilución

Para la administración de Fluconazol Kabi no se requiere dilución previa.

La estabilidad físico-química del producto diluido ha sido demostrada durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la dilución debe ser utilizada inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores de 24 horas a 2-8°C.

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

Bolsa de poliolefina (**freeflex**<sup>®</sup>): No conservar por encima de 25°C. No congelar.

Frascos LDPE (KabiPac<sup>®</sup>): No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución o apertura del medicamento, ver sección 6.3.

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

Fluconazol Kabi se presenta en frascos de polietileno de baja densidad, LDPE (KabiPac<sup>®</sup>) o en bolsas de poliolefina (freeflex<sup>®</sup>).

*Formatos de envase:*

Frascos de 50 ml o bolsas de 50 ml (100 mg de fluconazol) en envases de 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 ó 60

Frascos de 100 ml o bolsas de 100 ml (200 mg de fluconazol) en envases de 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 ó 60

Frascos de 200 ml o bolsas de 200 ml (400mg de fluconazol) en envases de 1, 10, 20, 25, 30 ó 40

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases .

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

El producto debe ser inspeccionado visualmente antes de la administración. Sólo se deben utilizar soluciones transparentes y libres de partículas. No usar si la botella/bolsa está dañada.

Fluconazol perfusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

- Solución de glucosa 20%
- Solución de Ringer
- Solución de Ringer lactato
- Solución de cloruro potásico en solución de glucosa 5%
- Solución de bicarbonato sódico 4,2%
- Cloruro sódico 9mg/ml (0,9%) solución para perfusión

Fluconazol puede ser perfundido a través de una vía existente con uno de los fluidos listados arriba. Aunque no se han percibido incompatibilidades específicas, no se recomienda la mezcla antes de la perfusión con cualquier otro medicamento.

La solución para perfusión es de un solo uso. Después del uso, descartar la botella/bolsa o cualquier solución remanente.

La dilución debe realizarse bajo condiciones asépticas. Antes de su uso, la solución tiene que ser inspeccionada visualmente para detectar decoloración o presencia de partículas. La solución sólo debe utilizarse si es transparente y está libre de partículas.

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

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

Fresenius Kabi España S.A.  
c/ Marina 16-18,  
08005 Barcelona

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

73.900

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

Enero de 2014

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021