

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLUCONAZOL
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	200 mg/100 mL
Presentación:	Estuche por un frasco de PEBD con 100 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE S.L., La Habana, Cuba.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	ABARIS HEALTHCARE PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-17-127-J01
Fecha de Inscripción:	7 de septiembre de 2017.
Composición:	
Cada 100 mL contiene:	
Fluconazol	200,0 mg
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de las micosis causadas por *Candida*, *Criptococos* y otras levaduras relacionadas, en particular:

Infecciones por *Candida* en la mucosa incluyendo candidiasis broncopulmonar orofaríngea, esofágica, mucocutánea y no invasiva y candidiasis en pacientes con disminución de la defensa inmunológica.

Infecciones sistémicas por *Candida*, incluyendo candidiasis en pacientes no neutropénicos.

Profilaxis contra las candida-infecciones profundas (especialmente *Candida albicans*) en relación con el trasplante de médula ósea.

Meningitis criptocócica aguda en adultos, incluyendo pacientes con SIDA, pacientes trasplantados o pacientes con otras causas de inmunosupresión.

Tratamiento de mantenimiento para prevenir la recurrencia de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA.

Debería considerarse la orientación oficial sobre el uso adecuado de los agentes antifúngicos.

Contraindicaciones:

Fluconazol no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida al fluconazol o a los componentes de azol relacionados o a los compuestos de azol relacionados o a alguno de sus excipientes.

La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples de 400 mg por día o más, basándose en los resultados de un estudio de interacción de dosis múltiple.

La administración de otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

Precauciones:

Insuficiencia renal. Requiere ajuste de dosis según depuración renal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En raros casos se ha notificado toxicidad hepática grave, incluida la muerte, la mayoría de las veces en pacientes con enfermedades subyacentes graves. Sin embargo, no se ha encontrado una conexión obvia entre la dosis diaria, la duración del tratamiento, el sexo o la edad. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales o aumentos significativos de niveles ya anormales durante el tratamiento deben ser cuidadosamente monitoreados.

El tratamiento debe interrumpirse si se desarrollan signos clínicos de enfermedad hepática, con posible conexión al fluconazol. La toxicidad del hígado ha sido más a menudo reversible después de la retirada del tratamiento. Los beneficios del tratamiento deben evaluarse frente a los riesgos de desarrollar daño hepático grave si se continúa la terapia en pacientes cuyos valores de enzimas hepáticas aumentan durante el tratamiento con fluconazol.

Algunos azoles, incluido el fluconazol, se han asociado con la prolongación del intervalo QT. Se han notificado casos raros durante el tratamiento con fluconazol. Aunque la asociación de fluconazol y la prolongación del intervalo QT no se ha establecido completamente, el fluconazol debe usarse con precaución en pacientes con afecciones potencialmente proarritmogénicas tales como:

Prolongación QT adquirida congénita o documentada.

Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardiaca.

Bradicardia sinusal.

Arritmias sintomáticas existentes.

Medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Las alteraciones electrolíticas como hipocalemia, hipomagnesemia e hipocaliemia deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con fluconazol.

En raros casos, los pacientes han desarrollado reacciones exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica en el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA tienen una mayor tendencia al desarrollo de reacciones cutáneas graves por diversos fármacos. Cuando los pacientes con infecciones fúngicas menores que están siendo tratadas con fluconazol desarrollan una erupción cutánea, que se considera que está conectado al tratamiento con este medicamento, el tratamiento debe detenerse.

Si los pacientes que están siendo tratados por infecciones fúngicas invasivas o infecciones sistémicas desarrollan una erupción cutánea, deben monitorearse de cerca e interrumpir el tratamiento si se desarrollan reacciones de la piel o eritema multiforme.

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado del CYP3A4. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fluconazol y los fármacos que tienen un estrecho intervalo terapéutico (por ejemplo, warfarina y fenitoína) y que se metabolizan a través de CYP2C9 y/o CYP3A4 deben monitorearse de cerca (Ver secciones Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El fluconazol puede prolongar el tiempo de protrombina después de la administración de warfarina. Se recomienda un control cercano del tiempo de protrombina.

Información importante sobre algunos de los componentes de Fluconazol:

Su medicamento contiene 3,54 mg de sodio por ml. Para ser tomado en consideración por los pacientes en una dieta controlada del sodio.

Efectos indeseables:

Las más frecuentes son: Cefalea, rash, náusea y vómitos, dolor abdominal, diarrea, aumento de ALT, AST y fosfatasa alcalina.

Documentación Toxicológica y Farmacológica Propiedades Toxicológicas:

Los efectos secundarios del fluconazol son poco frecuentes. Los estudios de seguridad han encontrado hepatotoxicidad limitada en comparación con los otros azoles.

En un estudio de 24 niños inmunocomprometidos, se observaron elevadas transaminasas en sólo dos casos. Una revisión de 726 niños de menos de un año de haber recibido fluconazol demostró que este fármaco fue generalmente bien tolerado y reafirmó las pautas para aumentar el intervalo entre las dosis debido a la eliminación prolongada durante el primer mes de vida. El perfil de seguridad del fluconazol se evaluó para 562 niños de 0 a 17 años a través de la revisión de 12 ensayos clínicos de fluconazol en niños. La mayoría de los niños recibieron dosis múltiples de fluconazol por vía oral o vía inyección intravenosa que osciló entre 1 y 12 mg/kg. Muchos de los pacientes en el estudio tenía una enfermedad subyacente grave y estaba en una variedad de medicaciones concomitantes, incluyendo agentes quimioterapéuticos. El fluconazol fue en general bien tolerado. Cincuenta y ocho niños (10,3 %) reportaron efectos secundarios transitorios relacionados con el tratamiento, más comúnmente vómitos o diarrea. Sólo 3 niños (0,5 %) tuvieron efectos secundarios relacionados con el hígado, incluyendo enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada o hepatomegalia. Los tres niños tenían leucemia.

Posología y modo de administración:

En la población pediátrica las dosis son las siguientes:

Para candidiasis de las mucosas, la dosis recomendada de fluconazol es de 3 mg/kg/día.

Puede utilizarse una dosis de impregnación de 6 mg/kg el primer día para alcanzar más rápidamente los niveles de estado estable.

Para el tratamiento de candidiasis sistémica y las infecciones por criptococo, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad del padecimiento.

En la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos la dosis será de 3 a 12 mg/kg/día.

Niños menores de 4 semanas: En las primeras 2 semanas de vida deberá utilizarse la misma dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administrada cada 72 horas.

Durante las semanas 3 y 4 de vida, se utilizará la misma dosis administrada cada 48 horas.

Adultos:

Dosis única: Candidiasis vaginal. La dosis recomendada de Fluconazol es de 150 mg.

Dosis múltiple: Debido a que la absorción oral es rápida y casi completa, la dosis diaria de Fluconazol es la misma para la administración oral y la administración intravenosa.

En general, se recomienda una dosis del doble de la dosis diaria en el primer día de tratamiento para alcanzar concentraciones plasmáticas cercanas a las del estado estable en el segundo día del tratamiento.

La dosis diaria del Fluconazol para el tratamiento de las infecciones de candidiasis vaginal se debe basar en el organismo infectante y en la respuesta del paciente a la terapia.

El tratamiento se debe continuar hasta que los parámetros de las pruebas de laboratorio indiquen que la infección micótica ya no está activa. Un período inadecuado de tratamiento puede ocasionar la recurrencia de infección activa.

Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo, o candidiasis orofaríngea recurrente, en general, requieren de terapia de mantenimiento para evitar la recaída.

Candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada de Fluconazol es de 200 mg en el primer día, seguida de 100 mg una vez al día. La evidencia clínica de candidiasis orofaríngea generalmente se resuelve en un lapso de varios días, pero el tratamiento debe continuar por al menos 2 semanas para disminuir la posibilidad de una recaída.

Candidiasis esofágica: La dosis recomendada es de 200 mg en el primer día, seguida de 100 mg una vez al día.

Las dosis de hasta 400 mg/día se pueden administrar con base en el juicio médico y en la respuesta del paciente al tratamiento.

Los pacientes con candidiasis esofágica se deberán tratar por un mínimo de tres semanas, y por lo menos 2 semanas después de la resolución de los síntomas.

Infecciones sistémicas por *Candida*: Para las infecciones por *Candida*, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía, la dosis terapéutica óptima y la duración del tratamiento no se han establecido.

En estudios no comparativos abiertos de un número reducido de pacientes se han utilizado dosis de hasta 400 mg diarios.

Infecciones de las vías urinarias y peritonitis: Se han administrado dosis de 50 a 200 mg en estudios no comparativos en un número reducido de pacientes.

Meningitis por criptococo: Las dosis recomendadas son de 400 mg en el primer día, seguida de 200 mg una vez al día. Se puede utilizar una dosis de 400 mg una vez al día, con base en el juicio médico y en la respuesta del paciente. La duración recomendada del tratamiento para la terapia inicial de la meningitis por criptococo es de 10 a 12 semanas, después que los cultivos de LCR sean negativos. La dosis recomendada para la supresión de recaídas de meningitis por criptococo en pacientes con SIDA es de 200 mg una vez al día.

Profilaxis en pacientes bajo trasplante de médula ósea: La dosis diaria recomendada de Fluconazol para la prevención de candidiasis en los pacientes con trasplante de médula ósea es de 400 mg una vez al día. Los pacientes en los que se anticipa una granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos/mm³) deben empezar la profilaxis varios días antes del inicio anticipado de la neutropenia y continuarlo por 7 días después que la cuenta de neutrófilos se encuentre por arriba de 1,000 células por mm³.

En niños: El siguiente esquema de equivalencia de dosificación, generalmente provee de una exposición equivalente en pacientes pediátricos y adultos:

Depuración de creatinina (ml/min)	Porcentaje de la dosis recomendada
-----------------------------------	------------------------------------

> 50	100 %
≤ 50 (sin diálisis)	50 %
Diálisis regular	100 % después de cada diálisis

* Algunos niños mayores pueden presentar depuraciones similares a las de los adultos. Las dosis absolutas que excedan los 600 mg/día no se recomiendan. La experiencia con Fluconazol en neonatos está limitada a los estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros.

Con base en la vida media prolongada que se observa en los recién nacidos prematuros (edad gestacional de 26 a 29 semanas), estos niños en las primeras 2 semanas de vida deben recibir la misma dosis (mg/kg) que los niños mayores, pero administrada cada 72 horas.

Después de las primeras dos semana estos niños deberán recibir una dosis diaria. No existe información en cuanto a la farmacocinética del medicamento en recién nacidos a término.

Pacientes con insuficiencia renal: Fluconazol se elimina principalmente por excreción renal sin cambios. No es necesario ajustar las dosis únicas de tratamiento para la candidiasis vaginal si existe función renal impedida. En los pacientes con disfunción renal que recibirán dosis múltiples, se debe administrar una dosis inicial de 50 a 400 mg. Después de una dosis de impregnación, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Pacientes Pediátricos	Adultos
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12* mg/kg	400 mg

Éstas son sugerencias de ajustes de la dosis con base en la farmacocinética después de la administración de dosis múltiples.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Mayor riesgo de cardiotoxicidad con: eritromicina; evitar.

Prolonga efecto de: sulfonilureas (mayor vigilancia de glucemia y ajustar dosis), alfentanilo (ajustar dosis y monitorizar).

Prolongación tiempo de protrombina con: anticoagulantes cumarínicos, ajustar dosis y monitorizar.

Aumenta niveles de: amitriptilina y nortriptilina (monitorizar niveles y ajustar dosis), benzodiazepinas de acción corta (ajustar dosis y monitorizar), carbamazepina (ajustar dosis), antagonistas de canales Ca (monitorizar efectos adversos), celecoxib (reducir la dosis a 1/2), ciclosporina (ajustar dosis), halofantrina, metadona (ajustar dosis), AINE (vigilar efectos adversos y síntomas de toxicidad), fenitoína (monitorizar nivel para evitar toxicidad), rifabutina (monitorizar toxicidad), saquinavir (ajustar dosis), sirolimús (ajustar dosis), tacrolimus oral (riesgo de nefrotoxicidad, ajustar dosis), alcaloides de la vinca (riesgo de neurotoxicidad), zidovudina (monitorizar efectos adversos y ajustar dosis), nevirapina

(vigilancia estricta), trimetrexato (monitorizar toxicidad y nivel plasmático si la administración es precisa).

Concentración aumentada por: hidroclorotiazida.

Concentración disminuida por: rifampicina.

Disminuye aclaramiento plasmático de teoflina (vigilar toxicidad).

Inhibe conversión a metabolito activo de: losartán, controlar presión arterial. Prolonga eliminación de: fentanilo, riesgo de depresión respiratoria.

Riesgo de elevación de niveles séricos de bilirrubina y creatinina con: ciclofosfamida.

Anteponer administración de fluconazol a la de: didanosina.

Mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis con: inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina), vigilar síntomas de miopatía o rabdomiólisis y CK sérica, suspender si aparecen o se eleva CK.

Realizar ensayos de seguimiento con: bases xánticas, antiepilépticos, isoniazida.

Vigilar efectos adversos relacionados con SNC con: vit. A.

Riesgo de insuficiencia corticoadrenal en retirada de fluconazol en tratamiento prolongado de prednisona y fluconazol, vigilar.

Uso en Embarazo y lactancia:

Estudios en animales evidencian efectos teratogénicos. Notificados casos de anomalías congénitas múltiples en hijos de madres tratadas mín. 3 meses con dosis altas (400-800 mg/día) para coccidioidomicosis (relación causal no clara). Evitar salvo con infección fúngica grave o de riesgo para la vida, si el beneficio previsto puede superar los riesgos.

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

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En una sobredosis se debe instituir el tratamiento sintomático (medidas de apoyo y lavado gástrico, si está clínicamente indicado). Fluconazol se excreta principalmente en la orina. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente 50 %.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J02AC01.

Grupo farmacoterapéutico: Antifécciosos para uso sistémico, Antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazoles.

El fluconazol es un derivado de triazoles con efecto estático de hongos, que inhibe específicamente la síntesis del ergo esterol de los hongos, lo que conduce a defectos en la membrana celular.

El fluconazol tiene un alto grado de especificidad para las enzimas dependientes del citocromo P-450 de hongos. A una dosis de 50 mg diarios durante 28 días, no se ha demostrado que el fluconazol influya en los niveles séricos de testosterona en los hombres ni en la concentración de esteroides en las mujeres fértiles.

Fluconazol 200-400 mg al día no tiene ningún efecto clínicamente significativo en los niveles endógenos de esteroides o en la respuesta estimulada por ACTH en voluntarios masculinos

sanos. Los estudios de interacción con antipirina indican que dosis únicas o múltiples de fluconazol 50 mg no afectan su metabolismo.

La actividad del espectro incluye una serie de patógenos que incluyen *Candida albicans* y otras especies de *Candida*, especies de *Cryptococcus* y dermatófitos. *Candida krusei* es resistente al fluconazol. *Candida glabrata* tiene una sensibilidad naturalmente reducida al fluconazol, aproximadamente el 40 % de los aislamientos son resistentes al fluconazol. Las infecciones resultantes de las especies de *Aspergillus* no deben ser tratadas con fluconazol.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas son similares después de la administración con oral e intravenosa. La biodisponibilidad de fluconazol después de la administración oral es superior al 90 %. El grado de absorción no se ve afectado por la ingesta concomitante de alimentos. La concentración sérica máxima se alcanza generalmente después de 0,5 a 1,5 horas.

Distribución

La concentración sérica es proporcional a la dosis. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 12 %. El volumen de distribución se aproxima al agua corporal total 0,7 l/kg. La separación es de 0,253 ml/min/kg. La semivida es de aproximadamente 30 horas, a las que se alcanzan los niveles de estado estacionario después de 4 a 5 días de dosificación repetida. Cuando la dosis se duplica el primer día de tratamiento, se alcanza un nivel de estado estacionario de aproximadamente 90 % el día 2. El fluconazol ha demostrado una buena penetración en diversos fluidos corporales. La concentración en saliva y esputo es igual a la del plasma. La concentración en líquido cefalorraquídeo es del 80 % del nivel plasmático en pacientes con meningitis por infección fúngica.

Se han alcanzado altas concentraciones de fluconazol en la piel, muy por encima de las concentraciones séricas, en el estrato carenoso, la epidermis-dermis y el sudor ecrino. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 150 mg una vez por semana y después de dos dosis de fluconazol, la concentración fue de 23,4 g/g y de 7,1 g/g una semana después.

Metabolismo

El fluconazol se metaboliza sólo en un pequeño grado. Sólo el 11 % de una dosis marcada radiactivamente se excreta en la orina en forma cambiada.

Eliminación

El fluconazol se excreta principalmente a través de los riñones. El 80 % de la dosis aparece, sin cambios en la orina. Además de la excreción renal, aproximadamente después de la 10 % de la dosis se excreta en forma de metabolitos. La depuración de fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina.

Farmacocinética en niños

La vida media de eliminación plasmática de fluconazol es de aproximadamente 20 horas en niños después del período neonatal, y el volumen de distribución es de aprox. 1 l/kg.

Los prematuros tienen una semivida de eliminación plasmática más larga de fluconazol (aproximadamente 70 horas) y un volumen de distribución mayor (1,2-2,3 l) en comparación con los niños nacidos a la fecha calculada de parto. Durante las primeras semanas después del nacimiento, la depuración plasmática del fluconazol aumenta y la vida media de eliminación del plasma disminuye.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Para dosis única.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2022.