

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FLUCONAZOL-200
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo para suspensión oral
<b>Fortaleza:</b>	200 mg / 5 mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de vidrio ámbar para 60 mL y un vaso dosificador.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EMPRESA LABORATORIO FARMACÉUTICO "ROBERTO ESCUDERO", LA HABANA, CUBA.
<b>Fabricante, país:</b>	EMPRESA LABORATORIO FARMACÉUTICO "ROBERTO ESCUDERO", LA HABANA, CUBA. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) PRODUCCIÓN POLVOS PARA SUSPENSIONES ORALES.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-223-J02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de diciembre de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada cucharadita (5 mL) contiene:	
Fluconazol	200,00 mg
Aspartame	18,33 mg
Lactosa monohidratada	156,45 mg
<b>Plazo de validez:</b>	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 30 días
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 ° C. Protéjase de la luz. Producto reconstituido: Almacenar por debajo de 30 ° C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Candidiasis de las mucosas. Se incluyen las candidiasis orofaríngeas, esofágicas, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutáneas y candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales). Se puede tratar tanto huéspedes normales como pacientes inmunocomprometidos. Prevención de las recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.

Candidiasis sistémica, incluyendo Candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infecciones invasivas por *Cándida*, entre las que se incluyen infecciones localizadas en el peritoneo, endocardio, aparato respiratorio, urinario y ojos. Pueden tratarse también

pacientes con neoplasias, pacientes en cuidados intensivos, pacientes sometidos a tratamientos con citostáticos o con inmunosupresores o en cualquier otra situación predisponente a infecciones por *Cándida*.

Criptococosis, incluyendo meningitis criptocócica e infecciones en otras localizaciones (pulmonares, cutáneas, etc.). Pueden ser tratados tanto huéspedes normales, como pacientes con SIDA, trasplantados de órganos o pacientes con otras causas de inmunodepresión. Puede usarse en el tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con SIDA.

Candidiasis genital, candidiasis vaginal, aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (3 o más episodios en el año). Balanitis por *Cándida*.

Prevención de infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias que están predispuestos a tales infecciones como consecuencia de la quimioterapia o radioterapia.

Dermatomicosis, entre las que se incluyen infecciones tales como tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicosis) e infecciones dérmicas por *Cándida*.

Micosis endémica profunda, en pacientes inmunocompetentes tales como coccidiomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

#### **Contraindicaciones:**

El Fluconazol está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad conocida al Fluconazol o a otros compuestos azólicos relacionados.

Uso concomitante de Cisaprida o Astemizol debido al riesgo de graves arritmias cardíacas.

Uso concomitante con Terfenadina en pacientes que reciben Fluconazol a dosis múltiples de 400 mg al día o más, debido al riesgo de graves arritmias cardíacas.

#### **Precauciones:**

La terapia con fluconazol se ha asociado con la prolongación del intervalo QT, que puede liderar una seria arritmia cardíaca, por lo que se prescribe con precaución en pacientes con factores de riesgo por prolongados intervalos QT, tales como el desbalance electrolítico o el uso de otras sustancias que pueden prolongar este intervalo QT (particularmente Cisaprida).

Daño renal:

Ajuste de dosis con depuración de creatinina menor que 50 mL/min. (50 % de la dosis), se requieren dosis adicionales después de la hemodiálisis.

Daño hepático:

Raras veces, el fluconazol puede asociarse también con una hepatotoxicidad grave o letal, fundamentalmente en pacientes con patologías médicas subyacentes. La hepatotoxicidad del Fluconazol ha sido normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento. Las pruebas de función hepática se usan con regularidad durante la terapia con fluconazol y los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento deben ser controlados para evitar el desarrollo de una alteración hepática más grave.

Se deberá interrumpir el tratamiento en pacientes tratados por infección fúngica superficial que desarrollen exantema atribuible al Fluconazol. Los pacientes tratados por infección fúngica invasiva o sistémica que desarrollen exantema deberán ser controlados y deberá ser interrumpido el tratamiento si desarrollan lesiones bullosas o eritema multiforme.

Evitar bebidas alcohólicas.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Este producto contiene lactosa que está contraindicada en pacientes con intolerancia a la Lactosa.

Debe tenerse precaución en pacientes con Diabetes Mellitus

Este producto contiene aspartame que está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Administrar con alimentos favorece la absorción.

El uso prolongado o indiscriminado puede ocasionar la aparición de gérmenes sensibles.

**Efectos indeseables:**

Frecuentes: ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$  de los pacientes): exantema, cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal y diarrea.

Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$  de los pacientes): elevación leve y transitoria de las enzimas hepáticas, anorexia, fatiga, constipación.

Raros ( $< 0,1\%$  y  $\geq 0.01\%$  de los pacientes): oliguria, hipocalcemia, parestesia, alopecia, confusión, letargo, desorientación, insomnio, pesadillas, alucinaciones, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, otras discrasias sanguíneas, hepatotoxicidad grave, que incluye fallo hepática y reacciones anafilácticas/reacciones anafilactoides.

Muy raros ( $< 0.01\%$ ): intervalo QT prolongado, torsades de pointes.

**Posología y método de administración:**

Adultos:

En el tratamiento de la candidiasis orofaríngea: 50 a 100 mg diarios durante 7 a 14 días. Si fuera necesario, el tratamiento puede continuarse durante períodos más prolongados en pacientes con compromiso grave de la función inmunitaria. En la candidiasis oral atrófica crónica asociada al uso de prótesis dentales, la dosis habitual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, junto con medidas antisépticas locales.

Para otras candidiasis mucosas (excepto la vaginal), como esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis habitualmente eficaz es de 50 a 100 mg al día, administrada durante 14 a 30 días.

Para la prevención de recaídas de candidiasis orofaríngeas en pacientes con SIDA, una vez que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, puede administrarse una única dosis semanal de 150 mg de Fluconazol.

Para el tratamiento de las candidemias, candidiasis diseminada u otras infecciones invasivas por candida, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg diarios. Según la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de la meningitis criptocócica y otras localizaciones de la infección por criptococos, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguida de 200-400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de las infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica del paciente, pero habitualmente oscila entre 6-8 semanas como mínimo para la meningitis criptocócica.

Para la prevención de recidivas de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, una vez que hayan recibido un ciclo completo de tratamiento, puede administrarse indefinidamente una dosis diaria de 200 mg.

Para el tratamiento de la candidiasis vaginal se administrará una dosis única de 150 mg.

Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente, puede administrarse una dosis única mensual de 150 mg. La duración del tratamiento debe individualizarse, pero variará entre 4 y 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir una dosis más frecuente.

Para la balanitis por cándida, debe administrarse una dosis única de 150 mg.

Para la prevención de candidiasis, la dosis recomendada es de 50- 400 mg una vez al día, basado en el riesgo del paciente de desarrollar la infección fúngica. Para el tratamiento profiláctico de la candidiasis orofaríngea, la dosis recomendada es de 50-100 mg diarios. Para el tratamiento profiláctico de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 50-200 mg diarios. Para pacientes con riesgo elevado de infección sistémica, por ejemplo: pacientes en los que se espera que presenten una neutropenia profunda o prolongada, la dosis recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración debe iniciarse varios días antes de la aparición de la neutropenia y continuarse durante los 7 días posteriores a la fecha en la que el recuento de neutrófilos supere el valor de 1000 células/ mm<sup>3</sup>.

Para el tratamiento de las dermatomicosis, entre las que se incluyen las infecciones como tinea pedis, corporis, crutis e infecciones por Candida, la dosis recomendada es una dosis diaria de 50 mg o una dosis de 150 mg a la semana. La duración del tratamiento es, normalmente, de 2 a 4 semanas, aunque las tineas pedis pueden requerir tratamiento durante un período máximo de 6 semanas. Para el tratamiento de la tinea versicolor, la dosis recomendada es una dosis semanal de 300 mg durante 2 semanas y en algunos pacientes puede ser necesaria una dosis semanal adicional.

Para la tinea unguium, la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento debe continuarse hasta que se sustituya la uña infestada (crezca una uña sana). El crecimiento de una nueva uña en las manos o en los pies, habitualmente requiere entre 3 y 6 meses y entre 6 y 12 meses, respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar enormemente entre individuos y en función de la edad. Tras un tratamiento con éxito a largo plazo de infecciones crónicas, las uñas pueden ocasionalmente quedar desfiguradas.

Para las micosis endémicas profundas, pueden requerirse dosis diarias de 200 a 400 mg durante y hasta 2 años. La duración del tratamiento debe individualizarse, pero varía entre 11 y 24 meses para la coccidiomicosis, 2-17 meses para la paracoccidiomicosis, 1-16 meses para la esporotricosis y 3-17 meses para la histoplasmosis.

Niños:

El Fluconazol no presenta problemas de seguridad en niños en las dosis recomendadas a continuación, aunque debe utilizarse únicamente en los casos debidamente justificados. La dosis en los niños no debe sobrepasar la dosis máxima diaria del adulto y se administrará en una dosis única diaria. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica.

Para el tratamiento de la candidiasis mucosa la dosis recomendada es de 3mg/Kg./día. Puede utilizarse una dosis de choque de 6 mg/Kg. el primer día, para obtener más rápidamente los niveles plasmáticos del estado estacionario

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica y de infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6-12 mg/Kg./día, dependiendo de la gravedad de la infección.

Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos con riesgo debido a neutropenia tras quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3-12 mg/Kg./día dependiendo del grado y la duración de la neutropenia inducida. (Ver dosificación de adultos).

Para niños con función renal comprometida ver dosificación En pacientes con insuficiencia renal.

Neonatos:

Los neonatos excretan el Fluconazol lentamente.

En las dos primeras semanas de vida: Debe utilizarse la misma dosis en mg/Kg. que en niños mayores, pero administrarse cada 72 horas.

Tercera y cuarta semana de vida: Debe utilizarse la misma dosis en mg/Kg. que en niños mayores, pero administrarse cada 48 horas.

Ancianos:

Cuando no haya signos de insuficiencia renal, se deben administrar las dosis normales.

En pacientes con insuficiencia renal:

El Fluconazol se excreta predominantemente en la orina como fármaco inalterado. En caso de administrar una sola dosis de Fluconazol no es necesario ajustarla.

En pacientes (incluyendo niños) con alteración de la función renal a los que se administrarán dosis múltiples de Fluconazol, debe administrarse una dosis inicial de 50 a 400 mg. Tras esa dosis, la dosificación diaria (dependiendo de la indicación) debe basarse en la siguiente tabla.

Aclaramiento de la creatinina (ml/min.)	% de dosis recomendada
> 50	100 %
≤ 50 ( No diálisis)	50 %
Pacientes sometidos a hemodiálisis	100 % después de cada diálisis.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El Fluconazol inhibe las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P-450. El uso concomitante con fármacos que se metabolizan por esa vía puede producir incrementos de los niveles séricos de estos fármacos.

Alfentanilo: El uso concomitante con Fluconazol produce un descenso del aclaramiento del Alfentanilo del 55 % al inhibir su metabolismo, por lo que sus efectos pueden prolongarse. Por lo tanto, en pacientes que estén siendo tratados con Fluconazol, habrá que considerar la disminución de la dosis de Alfentanilo y los mismos deben ser monitoreados adecuadamente.

Anticoagulantes: El uso concomitante con Fluconazol prolonga el tiempo de protombina, por lo que en pacientes que reciban anticoagulantes tipo cumarínico el tiempo de protombina debe ser cuidadosamente monitoreado.

Antivirales: Incrementa las concentraciones plasmáticas de la Zidovudina, Indinavir y Ritonavir. En pacientes que estén recibiendo dichas asociaciones pueden presentarse reacciones adversas asociadas a dichos medicamentos.

Anticonceptivos orales. Puede provocar fallos en la actividad de los anticonceptivos.

Aztemizol: Está contraindicado el uso concomitante con fluconazol ya que puede incrementar los niveles séricos del Aztemizol y, por lo tanto, el riesgo de arritmias potencialmente mortales.

Benzodiazepinas: El uso concomitante de Fluconazol con las Benzodiazepinas puede incrementar sustancialmente la concentración de estas, por lo tanto si es necesario el uso concomitante de estos medicamentos, habrá que considerar la disminución de la dosis de las benzodiazepinas y los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.

Calcio antagonista: La administración concomitante con Fluconazol puede ocasionar toxicidad por incremento de los niveles séricos de estos fármacos.

Celecoxib: El fluconazol eleva sus niveles plasmáticos con riesgo de aumentos de efectos adversos.

Ciclosporina: Se recomienda la monitorización de la concentración plasmática de Ciclosporina en pacientes que estén recibiendo Fluconazol.

Cisaprida: La coadministración de Cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo Fluconazol, ya que han sido descritos alteraciones cardiológicas.

Estatinas. El uso concomitante de Fluconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (como Lovastatina y Simvastatina) puede asociarse con la elevación de los niveles séricos de dichos fármacos.

Fenitoína: La administración concomitante de Fluconazol y Fenitoína pueden incrementar los niveles de Fenitoína hasta un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar concomitantemente ambos fármacos, los niveles de Fenitoína deberán ser monitorizados y ajustar la dosis de Fenitoína para mantener los niveles terapéuticos.

Hidroclorotiazida: La coadministración de múltiples dosis de Hidroclorotiazida incrementa la concentración plasmática del Fluconazol hasta un 40 %. Un efecto de este tipo no necesitará cambio del régimen de dosificación del Fluconazol en pacientes que estén recibiendo diuréticos, pero el prescriptor deberá tenerlo en cuenta.

Rifabutina: Se han descrito que existe una interacción cuando el Fluconazol se administra de forma concomitante con Rifabutina, produciéndose elevación de los niveles séricos de Rifabutina. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se le ha administrado conjuntamente Fluconazol y Rifabutina. Los pacientes que reciban Rifabutina y Fluconazol de forma concomitante deberían ser controlados cuidadosamente.

Rifampicina: La administración simultánea de Fluconazol y Rifampicina provoca una disminución en un 25 % del área bajo la curva (AUC) y un 20 % de acortamiento de la semivida del Fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo Rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de Fluconazol.

Sulfonilureas: El Fluconazol prolonga la semivida sérica de las Sulfonilureas (Clorpromacina, Glibenclamida, Glipizida y Tolbutamida) administradas de forma concomitante. El Fluconazol y las Sulfonilureas pueden ser administradas conjuntamente en pacientes diabéticos, pero debe considerarse la posibilidad de que puede producirse un episodio hipoglucémico.

Tacrolimús: La administración concomitante con Fluconazol eleva los niveles séricos de Tacrolimús. Se han descrito casos de nefrotoxicidad, por lo que los pacientes a los que se le administran ambos medicamentos deben ser controlados cuidadosamente.

Teofilina: La administración concomitante con Fluconazol aumenta los niveles plasmáticos de la Teofilina, aumentando el riesgo de toxicidad.

Terfenadina: El uso combinado de Fluconazol a dosis de 400 mg o superior está contraindicado. La administración concomitante de Terfenadina y Fluconazol a dosis inferiores de 400 mg al día debe controlarse cuidadosamente.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: categoría de riesgo C, se han reportado múltiples malformaciones congénitas en tratamientos prolongados a altas dosis (400 mg/día) durante el primer trimestre.

Lactancia materna: Se han detectado altas concentraciones de Fluconazol en la leche materna humana de pacientes que reciben terapia de Fluconazol, por lo que su uso es desaconsejable en madres lactantes.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La experiencia con el Fluconazol indica que el tratamiento con este fármaco es poco probable que afecte la capacidad del paciente para conducir o manejar máquinas.

### **Sobredosis:**

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

El Fluconazol se elimina predominantemente por la orina, por ello, la diuresis forzada incrementaría muy probablemente la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50 %

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

El Fluconazol es un fármaco antifúngico bis-triazólico, perteneciente a la nueva clase de antifúngicos tiazólicos. Es un inhibidor potente y específico de la síntesis fúngica de esteroides. Inhibe el citocromo P450 fúngico de la enzima 14 $\alpha$ -demetilasa. La actividad de la demetilasa mamífera es mucho menos sensible al fluconazol que la demetilasa fúngica. Esta inhibición previene la conversión de lanosterol a ergosterol, componente esencial de la membrana citoplasmática, y subsecuente acumulación de esteroides 14 $\alpha$ -metil.<sup>2</sup> El fluconazol es principalmente fungistático, pero puede funcionar como fungicida contra ciertos organismos en una dosis dependiente.

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

**Absorción:** Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa. Por vía oral, el Fluconazol es bien absorbido con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superior al 90 %, respecto a los niveles alcanzados tras la administración intravenosa.

La administración por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos.

Unión a proteínas: 11-12 %

**Distribución:** La penetración del Fluconazol en todos los fluidos corporales es alta y se ha detectado en la leche materna, fluido de las articulaciones, saliva, esputo, fluido vaginal y fluido peritoneal. Los niveles de Fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos, en el fluido cefalorraquídeo es aproximadamente el 80 % de la concentración plasmática. Se alcanzan elevadas concentraciones de Fluconazol, por encima de las concentraciones séricas en el estrato córneo, en la dermis, en la epidermis y en el sudor ecrino.

Las concentraciones plasmáticas obtenidas son proporcionales a la dosis. Un 90 % de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 o 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis más alta el primer día, doble de la dosis habitual, eleva los niveles plasmáticos del estado de equilibrio, ya al segundo día.

El volumen aparente de distribución se aproxima al total de agua del cuerpo.

Metabolismo: Hepático 11%

Vida media: Aproximadamente 30 h (rango entre 20 y 50 h); aumentó en los pacientes con la función renal dañada.

**Eliminación:** Su eliminación es preferentemente renal, apareciendo en la orina el 80 % de la dosis sin modificar. El aclaramiento del Fluconazol es proporcional al aclaramiento de la creatinina. No hay evidencias de metabolitos circulantes.

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

**Modo de preparación:** Agitar el frasco hasta observar que el polvo en su interior este totalmente separado del fondo y paredes del envase. Añadir agua a temperatura ambiente (previamente hervida) hasta la marca del frasco. Agitar vigorosamente durante 30 segundos. Rectificar visualmente que el líquido se encuentre a la marca del frasco, si no, adicionar agua hasta la marca. Agitar para unificar contenido.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2017.