

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FLUCONAZOL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	200 mg/100 mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEBD con 100 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EUROTRADE WORLD COMMERCE S.L, LA HABANA, CUBA.
<b>Fabricante, país:</b>	ABARIS HEALTHCARE PVT. LTD., GUJARAT, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-127-J02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de septiembre de 2017.
<b>Composición:</b>	
Cada 100 mL contiene:	
Fluconazol	0,2 g
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 C. Protéjase de la luz. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

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

Infecciones mucosas por *Cándida*, con candidiasis broncopulmonar orofaríngea, esofágica, mucocutánea y no invasiva y candiduria en pacientes con disminución de la defensa inmunológica.

Infecciones sistémicas por *candida*, incluyendo candidemia en pacientes no neutropénicos.

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

Meningitis cryptococcal 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.

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso adecuado de los agentes antifúngicos.

**Contraindicaciones:**

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

La co - administración 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.

**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.

Ciertos 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 cardíaca

Bradicardia sinusal

Arritmias sintomáticas existentes

---

Medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT

Las alteraciones electrolíticas como hipocalcemia, 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 fluconazol, el tratamiento debe ser detenido.

Si los pacientes que están siendo tratados por infecciones fúngicas invasivas o infecciones sistémicas desarrollan una erupción cutánea, deben ser monitoreados de cerca y el tratamiento interrumpido 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 ser monitoreados de cerca (Ver secciones Contraindicaciones y 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 Fluconazole

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:**

En ensayos clínicos, hasta el 10% han experimentado reacciones adversas. Aproximadamente el 1% interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas.

Los eventos clínicos adversos se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el VIH (21%) que en los pacientes no infectados por el VIH (13%). Sin embargo, los patrones de eventos adversos en pacientes infectados con VIH y no infectados por el VIH fueron similares.

Después de la recepción de la autorización de comercialización se han observado los siguientes acontecimientos adversos adicionales posiblemente relacionados **causalmente con el uso de fluconazol:**

Sangre y sistema linfático:

Leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia Sistema inmunológico: Angioedema, edema facial, prurito, urticarial

Metabolismo y nutrición: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia Sistema nervioso: convulsiones

Cardíaco: Prolongada-QT, torsades de pointes Hepatobiliares: Insuficiencia hepática, hepatitis

Piel y apéndices: Alopecia, necrólisis epidérmica tóxica

### **Posología y método de administración:**

La dosis depende del tipo y gravedad de la infección. El tratamiento de las infecciones que requieren tratamiento con múltiples dosis debe continuar hasta que los parámetros clínicos o de laboratorio muestren que la infección se ha sustituido. Un período inadecuado de tratamiento puede conducir a la recurrencia de la infección.

Las formas farmacéuticas orales y las soluciones para la inyección están disponibles para la terapia. Los pacientes deben pasar de la administración intravenosa a la oral tan pronto como sea posible. La dosis diaria no necesita ser alterada cuando cambia de la administración intravenosa a la oral o viceversa.

Dosis en adultos:

Candida mucosal:

Candidiasis orofaríngea La dosis normal es de 50 mg diarios, también en pacientes con función inmune alterada. Administrado durante 7-14 días. La dosis puede aumentar hasta 100 mg si es necesario. En los pacientes con inmunodepresión grave, el tratamiento puede continuar durante un período más prolongado.

Candidias broncopulmonares y candiduria mucocutánea no esofágica y esofágica - La dosis normal es de 50 mg diarios durante 14-30 días. En casos severos, la dosis puede ser aumentada a 100 mg.

Infecciones sistémicas por Candida:

La dosis en candidemia y otras infecciones invasivas de candida es de 400-800 mg el primer día y de 200-400 mg diarios a partir de entonces. La dosis depende del tipo y gravedad de la infección. En la mayoría de los casos puede ser preferible una dosis de carga de 800 mg el primer día seguida de 400 mg diarios después. La duración del tratamiento, a menudo hasta varias semanas, se determina por la respuesta clínica. Profilaxis contra infecciones profundas por Candida en pacientes con neutropenia por trasplante de médula ósea: 400 mg una vez al día. La **profilaxis con fluconazol debe** iniciarse varios días antes de la neutropenia prevista debe continuar durante 7 días después de que los valores neutrófilos hayan aumentado a  $> 1 \times 10^9 / L$ .

Dosis en niños y adolescentes:

Al igual que con infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica. La dosis máxima diaria de 400 mg no debe ser excedida en niños.

Infecciones mucosas de Candida:

3 mg / kg una vez al día. Se pueden administrar 6 mg / kg al día 1 para alcanzar la concentración en estado estacionario más rápidamente. Profilaxis contra infecciones profundas por Candida en pacientes con neutropenia debida a trasplante de médula ósea:

La dosis recomendada es de 3-12 mg / kg una vez al día. La dosificación depende de la extensión y duración de la neutropenia. Prevención de la recaída de criptococos meningitis:

La dosis recomendada es de 3-12 mg / kg diarios, dependiendo del grado de severidad de la infección.

Infecciones sistémicas por Candida: La dosis recomendada es de 6-12 mg / kg diarios, dependiendo del grado de gravedad de la infección.

Niños de cuatro semanas de edad y menores:

El fluconazol se excreta más lentamente en neonatos que en los niños mayores. Debe usarse la misma dosis en mg / kg, pero el intervalo de dosis se extendió. Para los recién nacidos prematuros y recién nacidos de hasta 2 semanas de edad, la dosis debe administrarse cada 3 días (intervalo de 72 horas), para los niños de 2 a 4 semanas, en días alternos (intervalo de 48 horas).

Uso en ancianos:

La dosis normal para adultos debe administrarse si no hay evidencia de insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Fluconazol sólo debe administrarse con especial cuidado y bajo un cuidadoso seguimiento en pacientes con insuficiencia hepática.

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.

#### Administración:

Para la infusión intravenosa o la inyección solamente Fluconazol se disuelve en solución salina isotónica, con un contenido de electrolito de Na + 150 mmol y Cl-150 mmol por 1000 ml, y se puede administrar directamente como Inyección. La tasa de inyección no debe exceder 20 mg (10 ml) / Minuto para adultos. Para los niños, se recomienda que la tasa de inyección no exceda de 10mg (5ml) / min. Para los prematuros, el tiempo de inyección no debe ser inferior a 15 minutos. En pacientes que

**requieren restricción de sodio o fluida, la velocidad de administración debe tenerse en**

cuenta ya que el fluconazol consiste en una solución de sal. En tales casos, la Inyección debe administrarse durante un período más largo.

#### **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 ½), 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), tacrolimús 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 teofilina (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 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:**

La experiencia de la sobredosis es limitada para el fluconazol. 1000 mg administrados a un adulto no produjeron síntomas. 8200 mg administrados a un adulto, causaron alucinaciones y reacción paranoide. La paciente fue hospitalizada y en 48 horas la condición del paciente era normal.

Síntomas:

Aumento de las reacciones adversas (dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales), posiblemente alucinaciones. Tratamiento:

Cuando esté justificado, lavado gástrico. Tratamiento sintomático. El fluconazol se excreta principalmente en la orina. La diuresis de volumen forzado probablemente aumentará la tasa de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas redujo los niveles plasmáticos en aproximadamente el 50%.

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:**

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazoles

Código ATC: J02AC01

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 dermatofitos. *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 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 0.71 / 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 4-5 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 / gy 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 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 / kg) 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:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 7 de septiembre de 2017