

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLUCONAZOL 200 mg/ 100 mL
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	200 mg/ 100 mL
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio incoloro con 100 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	VITROFARMA S.A., Bogotá-D.C, Colombia.
Fabricante, país:	VITALIS S.A.C.I., Bogotá, Colombia.
Número de Registro Sanitario:	M-11-105-J02
Fecha de Inscripción:	20 de junio de 2011.
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. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Fluconazol está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas.

Fluconazol está indicado en adultos para el tratamiento de:

Meningitis criptocócica.

Coccidioidomicosis.

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 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 SIDA 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.

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

Fluconazol 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 puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias.

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.

Contraindicaciones:

FLUCONAZOL no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad al fluconazol o a otros azoles.

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.

Precauciones:

La dosis diaria y la duración del tratamiento con el Fluconazol deberán individualizarse de acuerdo con la severidad y sitio de infección, así como al estado general del paciente. El tratamiento con el fluconazol debe continuarse hasta que los parámetros clínicos y de laboratorio demuestren que ha cedido la infección. Los pacientes que cursan con SIDA con meningitis por criptococos al igual que los que presentan candidiasis orofaríngea recurrente, generalmente requieren regímenes de mantenimiento para evitar los cuadros de repetición. La profilaxis con Fluconazol debe anticiparse varios días antes de que se inicie la neutropenia en los pacientes que se someten a trasplante de médula ósea que cursen con neutropenia severa y se debe continuar el tratamiento cuando menos por 7 días o hasta que los recuentos de neutrófilos se encuentren por arriba de 100 células/mm³. Durante el tratamiento con fluconazol se deberán realizar determinaciones frecuentes de nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica y pruebas de funcionamiento hepático. El Fluconazol debe ser administrado a una velocidad máxima de 200 mg por hora mediante infusión continua.

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.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con otros medicamentos que

se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP 3A4) está contraindicada

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 ampollosas o eritema multiforme.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Fluconazol no debe ser administrado para la infección por *Tinea capitis*.

La eficacia de fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros lugares (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada.

La eficacia de fluconazol en el tratamiento de Micosis endémicas profundas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada.

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Sistema cardiovascular: Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

La 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

Hipersensibilidad: En casos raros, se ha notificado anafilaxia

Citocromo P450: Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Fluconazol también inhibe el CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con Fluconazol y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

La administración concomitante de Fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y Terfenadina debe controlarse cuidadosamente.

Efectos indeseables:

Los síntomas que aparecen con mayor frecuencia asociados al tratamiento con fluconazol 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. Clasificado por Órgano y Sistema y tipo de ocurrencia:

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración	Temblores
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			Torsades de pointes, prolongación del intervalo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	

Trastornos hepato biliares	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa, aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa, aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre	Colestasis, ictericia bilirrubina aumentada	Insuficiencia hepática necrosis hepatocelular, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Erupción medicamentosa, urticaria, prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

Posología y método de administración:

MODO DE PREPARACIÓN:

Fluconazol 200mg/100mL para infusión intravenosa debe infundirse por vía intravenosa a una velocidad que no debe exceder los 10 ml/min.

Fluconazol 200mg/ 100mL para Infusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

Dextrosa 5% y 20%

Solución Ringer

Solución Hartmann

Cloruro de potasio en dextrosa

Bicarbonato de sodio 4,2% y 5%

Aminosina 3,5%

Cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)

Dialaflex (diálisis intraperitoneal Soln 6,36%)

POSOLOGÍA:

La dosis es de acuerdo a 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

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis <u>profaringea</u>	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores:100 mg a 200 mg al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis <u>profaringea</u> esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante periodos de tiempo más largos
	- Candidiasis <u>esofágica</u>	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores:100 mg a 200 mg 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 periodos de tiempo más largos
	- <u>Candiduria</u>	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante periodos más largos de tiempo
	- Candidiasis <u>atrófica crónica</u>	50 mg al día	14 días
	- Candidiasis <u>mucocutánea crónica</u>	50 mg a 100 mg al día	Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante periodos de tiempo más largos
Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis <u>profaringea</u>	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Periodo indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
	- Candidiasis <u>esofágica</u>	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Periodo indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
Profilaxis de la infecciones por <u>Candida</u> en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	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 ³

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Criptococosis	- Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg 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 al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg	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 meningea
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 400 mg al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia

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

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:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
>50	100%
≤50 (sin diálisis)	50%
Pacientes sometidos a diálisis regularmente	100% después de cada diálisis

Los pacientes sometidos a diálisis regular 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.

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 se administra como una dosis única diaria.

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)

Indicación	Posología	Recomendaciones
- Candidiasis de las <u>mucosas</u>	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg al día	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente
- Candidiasis <u>invasiva</u> - Meningitis <u>criptocóccica</u>	Dosis: 6 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis <u>criptocóccica</u> en niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
- Profilaxis de infecciones por <u>Candida</u> en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg 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 cuál 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.

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Fluconazol se puede administrar oralmente o mediante infusión 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.

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.

Fluconazol puede administrarse por perfusión intravenosa a una velocidad que no exceda los 10 ml/min. En niños esta velocidad no debería exceder los 5 ml/min. En niños prematuros el tiempo de perfusión debería ser como mínimo de 15 minutos.

La solución no utilizada debe ser desechada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El fluconazol puede presentar interacciones con los siguientes medicamentos: hipoglucemiantes orales tipo sulfonilurea (tolbutamida, clorpropamida; gliburida y glipizida) pudiendo presentarse hipoglucemia, con la ciclosporina pueden elevarse las concentraciones plasmáticas de ésta. El uso simultáneo de fenitoína y fluconazol puede disminuir el metabolismo de la fenitoína, ocasionando que ésta se eleve en plasma. La rifampicina puede incrementar el metabolismo del fluconazol. La warfarina, cuando se usa en forma simultánea con fluconazol, puede presentar una disminución de su metabolismo y con esto aumentar el tiempo de protrombina.

La teofilina, la zidovudina disminuyen su depuración plasmática; con terfenadina se pueden presentar arritmias cardíacas importantes.

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

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre los que se incluyen 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.

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina.. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado. 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.

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.

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.

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.

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.

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar 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.

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzimas 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol es además un 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

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 μ g/kg) en voluntarios sanos, el AUC₁₀ 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 necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

Anticoagulantes: En reportes post comercialización, 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. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Benzodiacepinas (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. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiacepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamacepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30% tras la administración concomitante con fluconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina 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 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_{max} 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.

Fentanilo: Un estudio con voluntarios sanos, evidencia que el fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo que puede ser mortal. 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.

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: El 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 de 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 AUC₂₄ de fenitoína del 75% y de la C_{min} 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.

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 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.

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 a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Ivacaftor: La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1.9 veces. Se recomienda una reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

INCOMPATIBILIDADES:

Aunque no se han observado incompatibilidades específicas, no se recomienda mezclar FLUCONAZOL con otros fármacos antes de su infusión.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

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 tres meses o más con dosis altas de fluconazol (400-800 mg al día) para la coccidiodomicosis. No está clara la relación causal entre fluconazol y estos acontecimientos.

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva.

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 alcanzando concentraciones menores que las plasmáticas. Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única estándar de 200 mg de fluconazol o menor. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o después de 1 dosis elevada de fluconazol

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Los síntomas de una sobredosis pueden incluir: alucinaciones y 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%.

Propiedades farmacodinámicas:

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.

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 un amplio rango de sensibilidad mientras que *C. krusei* es resistente a 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*.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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 cruzadas 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 con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos 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 (2007) - versión 2). 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>)					Puntos de corte no relacionados con especies ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	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 son 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.

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

El fluconazol se absorbe casi por completo después de la administración oral, aun en presencia de alimentos o antiácidos o el pretratamiento con antagonistas receptores de H₂ y su biodisponibilidad excede 90%. Las concentraciones plasmáticas máximas son esencialmente las mismas después de ser administrado por vía oral o intravenosa y después de dosis orales de 100 y 400 mg en voluntarios sanos son de 1.9 mg/l y 6.7 mg/l, respectivamente. La administración oral continua de fluconazol por 6 a 10 días lleva a un incremento en la concentración plasmática máxima de 2.5 veces más que la alcanzada después de una sola dosis. El fluconazol se distribuye ampliamente y su volumen aparente de distribución (0.8 l/kg) se aproxima al del total del agua corporal. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 4 a 8 mcg/mL después de dosis repetidas de 100 mg y las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, ojos, líquido peritoneal y vaginal, se aproximan a las alcanzadas en el plasma. En contraste con otros antimicóticos azoles, los cuales están altamente ligados a proteínas plasmáticas, el fluconazol se une únicamente en 11% a 12% aproximadamente. Su vida media prolongada (30 horas), su alta biodisponibilidad (90%) y alta concentración en estrato córneo, uñas, líquido cefalorraquídeo, vaginal, peritoneal, saliva, esputo y ojos le confieren un alto poder fungicida frente a agentes susceptibles. La principal vía de eliminación es por excreción renal, hasta 80% del medicamento es recuperado en la orina sin cambios. La vida media de eliminación es aproximadamente de 30 horas y se prolonga en pacientes con la función renal disminuida, necesiéndose la modificación de la dosis. El fluconazol puede ser extraído mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

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

Absorción

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, 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 ecrino. 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 $\mu\text{g/g}$, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 $\mu\text{g/g}$. 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 $\mu\text{g/g}$ y 7 días tras la segunda dosis aún era de 7,1 $\mu\text{g/g}$.

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

Metabolismo o Biotransformación

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibidor selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Fluconazol es además un 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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{GFR} < 20 \text{ ml/min}$) 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 en niños

Tras la administración de 2 a 8 mg/kg de fluconazol a niños con edades comprendidas entre 9 meses y 15 años, el AUC para 1 mg/kg de dosis fue de aproximadamente 38 µg·h/ml. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de fluconazol varió entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue aproximadamente 880 ml/kg. Tras una dosis única se observó una vida media de eliminación plasmática de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de fluconazol después de una administración de una única dosis de 3 mg/kg por vía intravenosa a niños de edades comprendidas entre 11 días y 11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo de edad fue de 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en neonatos está limitada a estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La edad media a la primera dosis fue de 24 horas (rango 9 a 36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75 a 1,10 kg) en 12 neonatos pretérmino con una media de gestación aproximadamente de 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo; se administraron un máximo de 5 infusiones intravenosas de fluconazol de 6 mg/Kg cada 72 horas. La vida media (horas) fue 74 (rango 44 a 185) el primer día, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (rango 30 a 131) el día 7 y 47 (27 a 68) el día 13. El área bajo la curva (microgramos·h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta 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 1.183 (rango 1.070 a 1.470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1.184 (rango 510 a 2.130) el día 7 y hasta 1.328 (rango 1.040 a 1.680) 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_{max} fue de 1,54 µg/ml y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de $76,4 \pm 20,3$ µg·h/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_{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 en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS:

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.

Las pruebas realizadas en animales con fluconazol no han demostrado potencial carcinógeno, mutágeno, teratógeno ni efectos sobre la fertilidad en humanos a las dosis recomendadas.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2017.