

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLUCONAZOL MK®
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de AL/AL con 1 cápsula cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	CORPORACIÓN BONIMA S.A. DE C.V., San Salvador, El Salvador.
Fabricante, país:	CORPORACIÓN BONIMA S.A. DE C.V., San Salvador, El Salvador.
Número de Registro Sanitario:	M-09-124-J02
Fecha de Inscripción:	23 de junio de 2009
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Fluconazol	150,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Fluconazol 150 mg está indicado en adultos para el tratamiento de:

Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; cuando la terapia tópica no es apropiada

Balanitis por candida cuando la terapia tópica no es adecuada.

Dermatomicosis incluyendo *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* e infecciones cutáneas por candida, cuando el tratamiento sistémico este indicado.

Tinea unguium (onicomicosis), cuando no se consideren apropiados otros agentes

La terapia puede instituirse antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ajustarse en consecuencia.

Se deben considerar las guías oficiales sobre el uso apropiado de antifúngicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a azoles relacionados o a cualquiera de los excipientes del producto.

La coadministración de otros productos medicinales que se conozca que prolongan el intervalo QT y que son metabolizados por el citocromo P450 (CYP) 3A4 como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina están contraindicados en pacientes recibiendo fluconazol.

Dado que Fluconazol MK® es producido sólo como cápsulas de 150 mg, lo que no permite adaptar la dosis a las necesidades individuales, Fluconazol MK® cápsulas está contraindicado en los pacientes que vayan a recibir dosis múltiples de fluconazol y tengan

simultáneamente una depuración de creatinina inferior a 50 mL/minuto y no estén recibiendo diálisis.

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

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sistema renal

El fluconazol debe administrarse con precaución a los pacientes con disfunción renal (véanse las secciones Posología).

Insuficiencia adrenal

Se sabe que el ketoconazol puede causar insuficiencia suprarrenal, y aunque raramente vista, ésta podría también ser aplicable al fluconazol. La insuficiencia suprarrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona se describe en la sección Interacciones "Efecto del fluconazol sobre otros medicamentos".

Sistema hepatobiliar

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol ha sido asociado con raros casos de insuficiencia hepática severa, incluso muertes, especialmente en pacientes con severas condiciones médicas de base. En casos de hepatotoxicidad asociada a fluconazol, no se ha observado una obvia relación con la dosis total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. La toxicidad de fluconazol usualmente es reversible al discontinuar el tratamiento.

Los pacientes que desarrollan una función hepática anormal durante el tratamiento con fluconazol deben ser monitorizados estrechamente por si desarrollan una lesión hepática más severa.

El paciente debe ser informado de síntomas sugestivos de un efecto hepático severo (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos e ictericia). El tratamiento con fluconazol debe ser inmediatamente discontinuado y el paciente debe consultar a un médico.

Sistema Cardiovascular

Algunos azoles, incluido fluconazol, han sido asociados con la prolongación de el intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol causa prolongación del intervalo QT por la inhibición de la corriente de los canales rectificadores de potasio (I_{Kr}). LA prolongación del QT causada por otros productos medicinales (como amiodarona) puede ser amplificada por la inhibición del citocromo P450 (CYP)3^a4. Durante estudios post mercadeo, ha habido muy raros casos de prolongación QT y torsades de pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos reportes incluyen pacientes seriamente enfermos con múltiples factores de riesgo, como enfermedad estructural de corazón, anomalías de electrolitos y tratamiento concomitante que puede haber sido contributorio. Pacientes con hipocalcemia y fallo cardiaco avanzado están en un riesgo incrementado para la ocurrencia de arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida y torsades de pointes.

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido, cardiomiopatía conocida, bradicardia sinusal, arritmia cardiaca o historia de torsades de pointes u otras condiciones potencialmente proarritmicas.[

La coadministración de otros productos medicinales conocidos por prolongar el intervalo QT y que son metabolizados vía el citocromo P450 (CYP)3A4 está contraindicada.]

Halofantrine

Se ha demostrado que halofantrino prolonga el intervalo QTc en la dosis terapéutica recomendada y es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrino por lo tanto no está recomendado.

Reacciones dermatológicas

Pacientes han raramente desarrollado enfermedades exfoliativas cutáneas como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica durante el tratamiento con fluconazol. Pacientes con SIDA son mucho más proclives al desarrollo de reacciones cutáneas severas a muchos productos médicos. Si se desarrolla un rash que se considera atribuible a fluconazol en un paciente tratado por una infección fúngica superficial, se debe discontinuar el tratamiento subsecuente con este producto médico. Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollan un rash, estos deben ser monitorizados estrechamente y se debe discontinuar el fluconazol si desarrollan lesiones bulosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En raros casos se ha reportado anafilaxia. (Ver sección Contraindicación).

Citocroma P450

Fluconazol es un potente inhibidor de CYP2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. Fluconazol es también un inhibidor de CYP2C19. Pacientes tratados con fluconazol que están siendo tratados concomitante con productos médicos con una ventana terapéutica estrecha metabolizados mediante CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 deben ser monitorizados.

Terfenadina

La coadministración de fluconazol a dosis más bajas de 400 mg por día con terfenadina deben ser cuidadosamente monitorizados. (Véanse las secciones Contraindicaciones e Interacciones)

Efectos indeseables:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($> 1/10$) son cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa, elevación de fosfatasa alcalina de la sangre y rash.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y reportadas durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Sistemas y órganos	Común	Infrecuente	Raro	Desconocido
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia	
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Convulsiones, parestesias, mareos, disgeusia	Tremor	
Trastornos del oído y del laberinto		Vertigo		
Trastornos cardíacos			<i>Torsade de pointes</i> (véase Sección Advertencias), prolongación QT (ver sección Advertencias)	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea.	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca		

Trastornos hepatobiliares (ver abajo)	Elevación de alanina aminotransferasa (ver sección Advertencias), elevación de aspartato aminotransferasa (ver sección Advertencias), elevación de fosfatasa alcalina sanguínea (ver sección Advertencias)	Ictericia, colestasis, aumento de bilirrubina	Insuficiencia hepática (véase la sección Advertencias), Necrosis hepatocelular (ver sección Advertencias), hepatitis (véase la sección Advertencias), daño hepatocelular (ver Sección Advertencias)	
Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos	Rash	Erupción farmacológica * (ver sección Advertencias), urticaria (ver sección Advertencias), prurito, hiperhidrosis	Epidérmico tóxico necrólisis, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema de la cara, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, malestar, astenia, pirexia		

Posología y método de administración:

Método de administración

Para uso oral. La capsula debe ser tragada completa e independientemente de la ingesta de comida.

Adultos:

Candidiasis genital

Candidiasis vaginal aguda, balanitis por candida:

Fluconazol 150 mg como tratamiento de dosis única.

Tratamiento y profilaxis de vaginitis por candida recurrente (4 o más episodios al año)

150 mg cada tercer día por un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de una dosis de mantenimiento de 150 mg una vez a la semana por 6 meses.

Dermatomicosis

Infecciones por *Tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* y candida infections

150 mg una vez a la semana por 2 a 4 semanas, *tinea pedis* puede requerir tratamiento hasta por 6 semanas. Para *tinea versicolor*, 300 mg una vez a la semana por 1 a 3 semanas.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de la indicación para candidiasis genital en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Si es imperativo el tratamiento para candidiasis genital (por ejemplo, indicado por su médico) en adolescentes (de 12 a 17 años), la dosis debe ser la misma que la dosis en adultos.

Debido a su única presentación como cápsulas de 150 mg, no se puede dosificar adecuadamente en función de mg/ kg de peso corporal, Fluconazol MK[®] no debe ser utilizado en niños menores de 18 años a menos que sea indicado por su médico.

Pacientes geriátricos:

Es más probable que los pacientes ancianos tengan una función renal disminuida, por tanto, es posible que sea necesario ajustar la dosis en base a la depuración de creatinina. Puede ser útil controlar la función renal. (Ver a continuación "Posología en insuficiencia renal")

Pacientes con insuficiencia hepática

Hay información limitada disponible sobre pacientes con deterioro hepático, por lo tanto, el fluconazol debe administrarse con precaución a los pacientes con disfunción hepática (véanse las secciones Advertencias y Reacciones Adversas).

Pacientes con Insuficiencia renal:

No hay un horario de dosificación separado en pacientes con la insuficiencia renal para el tratamiento de la sola dosis.

En pacientes con insuficiencia renal que recibirán múltiples dosis de fluconazol, se debe administrar una dosis inicial de 50 mg a 400 mg, basado en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis inicial de carga, la dosis diaria (según indicación) debe basar en la siguiente tabla:

Depuración de creatinina (ml/min)	Porcentaje de la dosis recomendada
>50	100%
≤50 (sin diálisis)	50%
Diálisis	100% después de cada diálisis

Pacientes en diálisis deben recibir 100% de la dosis recomendada después de cada diálisis; en los días sin diálisis los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo a su depuración de creatinina.

Debido a que Fluconazol 150 mg capsulas es producido únicamente como una dosis de 150 mg que no permite adaptar la dosis a las necesidades individuales Fluconazol 150 mg capsulas está contraindicado en los pacientes que deben recibir múltiples dosis de fluconazol y que simultáneamente tienen una depuración de creatinina menor a 50mL / minuto y no están recibiendo diálisis.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Uso concomitante de los siguientes productos médicos está contraindicado:

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Efectos	Recomendación
Propulsivos		
Cisaprida	Ha habido informes de acontecimientos cardiacos incluyendo <i>torsades de pointes</i> en los pacientes a quienes el fluconazol y la cisaprida fueron coadministrados. Se encontró que el fluconazol concomitante 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día produjo un aumento significativo en los niveles de cisaprida en plasma y la prolongación del intervalo QTc	El tratamiento concomitante con fluconazol y cisaprida está contraindicado (véase la sección Contraindicaciones).
Antihistamínicos		
Astemizol	La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración de astemizol. Las concentraciones crecientes resultantes de astemizol en plasma pueden llevar a la prolongación del intervalo QT y a ocurrencias raras de <i>torsades de pointes</i>	La coadministración de fluconazol y astemizol está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).
Terfenadina	Debido a la ocurrencia de disritmias cardiacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en los pacientes que recibían antifúngicos azolicos conjuntamente con terfenadina, se han realizado estudios de la interacción. No se demostró una prolongación en el intervalo de QTc con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que el fluconazol tomado en dosis de 400 mg por día o mayor aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toma concomitantemente.	El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o mayor con terfenadina está contraindicado (véase la sección Contraindicaciones). La coadministración de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg por día con terfenadina debe ser cuidadosamente monitoreada.
Antipsicóticos		
Pimozida	Aunque no se estudió in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de	La coadministración de fluconazol y pimozida está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).

	pimozida. Las concentraciones crecientes plasmáticas de pimozida pueden llevar a la prolongación del intervalo QT y a ocurrencias raras de torsades de pointes	
Antiarrítmicos		
Quinidina	Aunque no se estudió in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en la inhibición del metabolismo de la quinidina. El uso de la quinidina se ha asociado con la prolongación del QT y los casos raros de <i>torsades de pointes</i> .	La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).
Anti-infecciosos		
Eritromicina	El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (intervalo QT prolongado, torsades de pointes) y por consiguiente la muerte cardíaca súbita.	La coadministración de fluconazol y eritromicina está contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).

No se puede recomendar el uso concomitante de los siguientes medicamentos:

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Efectos	Recomendación
Antimaláricos		
Halofantrina	El fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre la CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (intervalo QT prolongado, <i>torsades de pointes</i>) y por consiguiente la muerte cardíaca súbita.	Esta combinación debe evitarse (véase la sección Advertencias).

Uso concomitante que debe utilizarse con precaución:

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Efectos	Recomendación
Antiarrítmicos		
Amiodarona	La administración concomitante de fluconazol con amiodarona puede aumentar la prolongación del QT.	Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combinan ambos fármacos, en particular con las dosis altas de fluconazol (800 mg).

El uso concomitante de los siguientes medicamentos conduce a precauciones y ajustes de dosis:

El efecto de otros medicamentos sobre fluconazol.

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Efectos	Recomendación
Anti-infecciosos		
Rifampicina	La administración concomitante de fluconazol y rifampicina dio como resultado una disminución del 25% en las AUC y una reducción del 20% de la vida media del fluconazol.	En los pacientes que reciben concomitantemente rifampicina, se debe considerar un aumento de la dosis de fluconazol.
Diuréticos		
Hidroclorotiazida	En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de dosis múltiples de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibieron fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debe requerir un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.	
Control de secreciones gástricas y/o pH		

Comida	Los estudios de la interacción han demostrado que cuando el fluconazol oral es coadministrado con el alimento, la cimetidina, los antiácidos o después de la irradiación total del cuerpo para el trasplante de la médula, no ocurre ninguna disminución clínicamente significativa de la absorción del fluconazol.	
Cimetidina		
Antiácidos		
Irradiación		
Irradiación corporal total para trasplante de médula ósea		

El efecto del fluconazol sobre otros medicamentos.

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. Fluconazol es también un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación, existe un riesgo de aumento de la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 coadministrados con fluconazol. Por lo tanto se debe tener precaución al usar estas combinaciones y los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente. El efecto inhibitorio enzimático del fluconazol persiste 4-5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol debido a la larga vida media del fluconazol (véase la sección Contraindicaciones).

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Efectos	Recomendación
Antagonistas de la angiotensina II		
Losartan	Fluconazol inhibe el metabolismo de losartán a su metabolito activo (E-31 74) que es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de la angiotensina II que ocurre durante el tratamiento con losartán.	Los pacientes deben tener la presión sanguínea monitoreada continuamente.
Antibacterianos		
Azitromicina	No hubo una interacción farmacocinética significativa entre el fluconazol y la azitromicina.	
Antidepresivos		
Amitriptilina, nortriptilina	Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. 5-la nortriptilina y/o la S-amitriptilina pueden medirse al iniciar el tratamiento combinado y después de una semana.	Si es necesario, se debe ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.
Antiepilépticos		
Carbamazepina	El fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento de la carbamazepina sérica del 30%. Existe el riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina.	El ajuste de la dosis de carbamazepina puede ser necesario dependiendo de las mediciones de la concentración /el efecto.

Fenitoína	Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. La administración repetida concomitante de fluconazol 200 mg y de fenitoína 250 mg intravenosa, causó un aumento del AUC ₂₄ de fenitoína por el 75% y el C _{min} del 128%.	Con la coadministración, los niveles de la concentración de la fenitoína en el suero deben ser supervisados para evitar la toxicidad de la fenitoína.
Antiinfecciosos		
Anfotericina B	La administración concurrente del fluconazol y de la anfotericina B en ratones normales e inmunosuprimidos infectados demostró los resultados siguientes: un pequeño efecto antifúngico aditivo en la infección sistémica con los <i>C. albicans</i> , ninguna interacción en la infección intracraneal con <i>Cryptococcus</i> y antagonismo de los dos medicamentos en la infección sistémica por <i>Aspergillus fumigatus</i> . Se desconoce la importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios.	
Rifabutina	Fluconazol aumenta las concentraciones séricas de rifabutina, lo que lleva al aumento de las AUC de rifabutina hasta un 80%. Ha habido informes de uveitis en los pacientes a quienes fue coadministrado fluconazol y la rifabutina.	Al usar terapia combinada, se deben tener en cuenta los síntomas de toxicidad de la rifabutina
Antimicóticos		
Voriconazol	Inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4: La coadministración de voriconazol oral (400 mg Q12h durante 1 día, luego 200 mg de Q12h por 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg el día 1, luego 200 mg de Q24h durante 4 días) a 8 sujetos varones sanos dio como resultado un aumento de C _{max} y AUC del voriconazol en un promedio del 57% (90% CI: 20%, 107%) y 79% (90% CI: 40%, 128%), respectivamente. No se ha establecido la reducción de la dosis y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol que	Se recomienda supervisar los eventos adversos asociados con voriconazol si el voriconazol se utiliza secuencialmente después del fluconazol.

	eliminaría este efecto.	
Antineoplásicos		
Ciclofosfamida	La terapia combinada con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de la bilirrubina sérica y de la creatinina sérica.	La combinación se puede utilizar mientras se toma mayor consideración del riesgo de aumento de la bilirrubina sérica y de la creatinina sérica.
Analgésicos, anestésicos		
Alfentanil	Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (400 mg) y alfentanil intravenoso (20 µg/kg) en voluntarios sanos, el alfentanilo AUC ₁₀ aumentó 2 veces, probablemente a través de la inhibición de la CYP3A4.	Puede ser necesario el ajuste de la dosis de alfentanilo.
Fentanilo	Se ha reportado un caso fatal de la intoxicación con fentanilo debido a la interacción posible del fluconazol con fentanilo. Además, se mostró en Voluntarios saludables que fluconazol retrasó significativamente la eliminación del fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede provocar depresión respiratoria.	Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para el riesgo potencial de depresión respiratoria. Es posible que sea necesario ajustar la dosis del fentanilo.
Metadona	El fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona.	Puede ser necesario ajustar la dosis de metadona.
Antivirales		
Zidovudina	El fluconazol aumenta C _{max} y AUC de zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución de aprox. 45% en el aclaramiento de zidovudina oral. La vida-media de zidovudina fue prolongado además por aproximadamente 128% después de terapia en combinación con el fluconazol.	Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados para el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosis de zidovudina.
Saquinavir	Fluconazol aumenta las AUC y C _{max} de saquinavir en aproximadamente 50% y 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por CYP3A4 e inhibición de la glicoproteína P. No se ha estudiado la interacción con saquinavir/ritonavir y podría estar	El ajuste de la dosis de saquinavir puede ser necesario.

	más marcada.	
Benzodiazepinas (acción corta)		
Midazolam Triazolam	Después de la administración oral de midazolam, el fluconazol dio lugar a aumentos substanciales en concentraciones del midazolam y efectos psicomotores. La ingesta concomitante de 200 mg de fluconazol y 7.5 mg de midazolam por vía oral aumentó al AUC de midazolam y la vida-media 3.7 veces y 2,2 veces, respectivamente. Fluconazol 200 mg diariamente dado concurrentemente con triazolam 0.25 mg por vía oral aumentó la AUC y vida-media de triazolam 4.4 veces y 2,3 veces, respectivamente. Los efectos potenciados y prolongados de la triazolam se han observado en el tratamiento concomitante con fluconazol.	Si la terapia concomitante con benzodiazepinas es necesaria en pacientes tratados con fluconazol, se debe considerar la disminución de la dosis de benzodiazepina, y los pacientes deben ser monitoreados apropiadamente.
Bloqueadores de canales de calcio		
Nifedipina, Isradipina Amlodipina Verapamil Felodipina	Ciertos antagonistas del canal del calcio son metabolizados por CYP3A4. El fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas del canal de calcio.	Se recomienda el monitoreo frecuente de eventos adversos.
Corticosteroides		
Prednisona	Hay un informe de caso sobre un paciente con trasplante de hígado tratado con prednisona que desarrolló insuficiencia aguda de la corteza suprarrenal cuando una terapia de tres meses con el fluconazol fue discontinuada. La discontinuación del fluconazol causó probablemente un aumento de actividad de la CYP3A4 que llevó al metabolismo creciente de la prednisona.	Los pacientes con tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente para la insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspende el fluconazol.
Potenciador del regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis		

quística (CFTR)		
Ivacaftor	La co-administración con ivacaftor, incrementa la exposición al ivacaftor 3 veces y la exposición a hidroximetil-ivacaftor (M1) 1.9 veces.	Una reducción de la dosis de ivacaftor a 150 mg una vez diariamente se recomienda en los pacientes que toman los inhibidores moderados concomitantes del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.
Inhibidores de la HMG CoA reductasa		
Atorvastatina Simvastatina Fluvastatina	El riesgo de miopatía y de rabdomiólisis aumenta cuando el fluconazol se coadministra con los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA metabolizado a través de CYP3A4, tal como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, tal como fluvastatina. Si la terapia concomitante es necesaria, el paciente debe ser observado para los síntomas de miopatía y de rabdomiólisis y la cinasa de la creatina debe ser supervisada.	Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA deben ser discontinuados si se observa un aumento marcado en cinasa de la creatina o se diagnostica o se sospecha miopatía, rabdomiolisis.
Inmuno-supresores		
Ciclosporina	El fluconazol aumenta significativamente la concentración y la AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol 200 mg diarios y ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hubo un aumento de 1,8 veces de la AUC de ciclosporina.	Esta combinación se puede utilizar reduciendo la dosis de Ciclosporina dependiendo de la concentración de Ciclosporina.
Everolimus	Aunque no se estudió in vivo o in vitro, el fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de everolimus mediante la inhibición de la CYP3A4.	
Sirolimus	El fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus presumiblemente al inhibir el metabolismo de la sirolimus a través de CYP3A4 y P-glicoproteína.	Esta combinación se puede utilizar con un ajuste de la dosis de sirolimus dependiendo del efecto/de la concentración.
Tacrolimus	El fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de tacrolimus administrado por vía	La dosis del tacrolimus oral administrado debe ser disminuida dependiendo de

	oral hasta 5 veces debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través de CYP3A4 en los intestinos. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles crecientes del tacrolimus se han asociado a nefrotoxicidad.	la concentración del tacrolimus.
Antinflamatorios no esteroideos		
Celecoxib	Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg diarios) y celecoxib (200 mg) la C_{max} y AUC de celecoxib aumentaron en un 68% y 134%, respectivamente.	Puede ser necesaria la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.
Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Naproxeno, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac	La C_{max} y la AUC de flurbiprofeno se incrementaron en un 23% y 81%, respectivamente, cuando se coadministró con fluconazol en comparación con la administración de flurbiprofeno solo. Del mismo modo, la C_{max} y la AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] se incrementaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando se coadministró fluconazol con ibuprofeno racémico (400 mg) en comparación con la administración de ibuprofeno racémico solo. Aunque no se ha estudiado específicamente, el fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINE que son metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac).	Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionada con los AINES. Puede ser necesario ajustar la dosis de AINES.
Anticoagulantes orales		
tipo de cumarina /warfarina Indanedione	En la experiencia del post-mercado, como con otros antifúngicos azoles, se han reportado eventos de la hemorragia (contusión, epistaxis, sangría gastrointestinal, hematuria, y melena), en asociación con	En los pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarina- o indanediona concurrentemente con el fluconazol se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de la protrombina.

	<p>aumentos en tiempo de la protrombina en los pacientes que reciben el fluconazol concurrentemente con warfarina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol y warfarina el tiempo de la protrombina fue prolongado hasta 2 veces, probablemente debido a una inhibición del metabolismo del warfarina a través de CYP2C9.</p>	<p>Puede ser necesario el ajuste de la dosis del anticoagulante.</p>
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol, Levonorgestrel	<p>Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado utilizando múltiples dosis de fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre el nivel hormonal en el estudio de fluconazol de 50 mg, mientras que a 200 mg diarios, el AUC de etinilestradiol y levonorgestrel se incrementó 40% y 24%, respectivamente. Por lo tanto, es improbable que el uso de múltiples dosis de fluconazol en estas dosis tenga un efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.</p>	
Sulfonilureas		
Clorpropamida, Glibenclamida, Glipizida, Tolbutamida	<p>Se ha demostrado que fluconazol prolonga la vida media sérica de la sulfonilurea concomitante administrada por vía oral (e.g. clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos.</p>	<p>La supervisión frecuente de la glucosa de sangre y la reducción apropiada de la dosis sulfonilurea se recomienda durante la coadministración.</p>
Alcaloides de Vinca		
Vincristina Vinblastina	<p>Aunque no se estudió, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y llevar a la neurotoxicidad, que posiblemente se deba a un efecto inhibitorio sobre la CYP3A4.</p>	
Vitamina A		
Vitamina A	<p>De acuerdo con el reporte de un caso-divulgado de un paciente que</p>	<p>Esta combinación puede ser usada pero la incidencia</p>

	recibía terapia combinada con ácido al trans-retinoide (una forma ácida de vitamina a) y el fluconazol-*, los efectos indeseables relacionados del CNS se han convertido bajo la forma de <i>pseudotumor cerebri</i> , que desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol.	de efectos indeseables relacionados con el SNC debe tenerse en cuenta.
Xantinas		
Teofilina	En un estudio de interacción controlada con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días dio como resultado una disminución del 18% en la tasa media de aclaramiento plasmático de la teofilina.	Los pacientes que están recibiendo alta dosis de teofilina o que están de otra manera con riesgo aumentado para la toxicidad de la teofilina deben ser observados por señales de toxicidad por teofilina mientras reciben fluconazol. La terapia debe ser modificada si se desarrollan signos de toxicidad.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

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

Ha habido informes de anomalías congénitas múltiples (braquicefalia incluyendo, displasia de los oídos, fontanela anterior gigante, inclinación femoral y sinostosis radio-humeral) en los niños cuyas madres eran tratadas por 3 o más meses con altas dosis (400 – 800 mg/día, para coccidiomicosis).

Otros estudios observacionales que utilizaron el fluconazol a dosis bajas en el primer trimestre sugieren un riesgo pequeño de ciertos defectos de nacimiento, pero los defectos de nacimiento específicos observados eran incoherentes entre los estudios.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

El fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no deben ser utilizados en el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se debe utilizar fluconazol en dosis altas y/o en regímenes prolongados durante el embarazo excepto para las infecciones potencialmente peligrosas para la vida.

Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna para alcanzar concentraciones inferiores a las del plasma. La lactancia materna se puede mantener después de una dosis única de 200 mg de fluconazol o menos. La lactancia materna no se recomienda después del uso repetido o después de una dosis alta de fluconazol.

Fertilidad

Fluconazol no afectó la fertilidad de las ratas masculinas o femeninas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos del fluconazol sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de la posibilidad de mareos o convulsiones (ver sección Reacciones adversas) mientras toman fluconazol 150 mg y se les debe aconsejar que no manejen ni operen máquinas si alguno de estos síntomas ocurre.

Sobredosis:

Ha habido informes de sobredosis con fluconazol y se han reportado concomitantemente alucinaciones y comportamiento paranoico. En caso de sobredosis, el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico si esta clínicamente indicado) puede ser adecuado.

Fluconazol se excreta en gran medida en la orina. Diuresis forzada de volumen aumentaría probablemente la tasa de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye las concentraciones plasmáticas en aproximadamente el 50%.

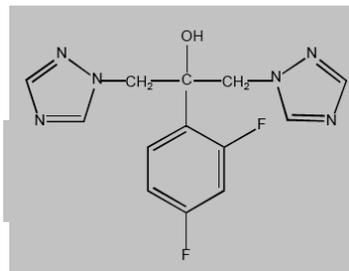
Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazoles

Grupo ATC: antimicóticos. Código ATC: J02AC01

El fluconazol es un antifúngico triazólico.

Fluconazole se designa químicamente como 2,4-Difluoro- α , α 1-bis (1h-1, 2,4-triazol-1-ylmetil) alcohol bencílico con una fórmula empírica de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ y un peso molecular de 306,3. La fórmula estructural es:



Mecanismo de acción: el fluconazol es un inhibidor muy selectivo de la lanosterol 14- α -desmetilasa, enzima fúngica dependiente del citocromo P450. Esta enzima convierte el lanosterol a ergosterol. La pérdida subsiguiente de los esteroides normales se correlaciona con la acumulación de 14- α -metil esteroides en los hongos y puede ser responsable de la actividad fungistática de fluconazol. La desmetilación en las células de mamíferos es mucho menos sensible a la inhibición de fluconazol.

Actividad *in vitro* y en infecciones clínicas: se ha demostrado que el fluconazol es activo frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en las infecciones clínicas: *Candida albicans*, *Candida glabrata* (muchas cepas son de sensibilidad intermedia), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Ha habido informes de casos de sobreinfección con especies de *Candida* distintas a *C. albicans*, las que con frecuencia no son sensibles intrínsecamente a fluconazol. Tales casos pueden requerir tratamiento antifúngico alternativo.

Actividad *in vivo*: la actividad fungistática también se ha demostrado en modelos animales normales e inmunodeprimidos para infecciones fúngicas sistémicas e intracraneales por *Cryptococcus neoformans* y para infecciones sistémicas por *Candida albicans*.

En común con otros antifúngicos azólicos, la mayoría de los hongos presentan una sensibilidad aparentemente mayor a fluconazol *in vivo* que *in vitro*. El fluconazol fue activo en varios modelos animales de infección fúngica usando cepas estándar de laboratorio de hongos. La actividad se ha demostrado frente a infecciones fúngicas causadas por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus* en ratones normales.

Se ha demostrado que el fluconazol oral es activo en un modelo animal de candidiasis vaginal.

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

Absorción: Las propiedades farmacocinéticas del fluconazol son similares si se administra oralmente o por vía intravenosa. Después de la administración oral, el fluconazol es bien absorbido y los niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) están por encima del 90% de los niveles alcanzados después de la administración intravenosa. La ingesta concomitante de alimentos no afecta la absorción oral.

En el estado de ayuno las concentraciones plasmáticas máximas ocurren entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis con una vida media de eliminación de plasma de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. 90 por ciento de los niveles de estado estacionario se alcanzan en el día 4 a 5 con múltiples dosis una vez al día.

Distribución: La administración de una dosis de carga (el día 1) del doble de la dosis diaria usual permite que los niveles de plasma se aproximen al 90% de los niveles de estado estacionario en el día 2. El volumen aparente de distribución se aproxima al agua corporal total. La unión a la proteína plasmática es baja (11-12%).

El fluconazol logra una buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en la saliva y el esputo son similares a los niveles plasmáticos. En los pacientes con meningitis micótica, los niveles de fluconazol en el LCR son aproximadamente el 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.

Las concentraciones altas de la piel del fluconazol, superiores a las concentraciones séricas, se alcanzan en el estrato corneum, epidermis-dermis y sudor ecrino. Fluconazol se acumula en el estrato corneum. A una dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento la concentración seguía siendo 5.8 µg/g.

Una sola dosis oral de 150 mg de fluconazol administrada a 27 pacientes penetró en el tejido vaginal, resultando en cocientes tejido:plasma que van de 0,94 a 1.14 durante las primeras 48 horas después de la dosificación.

Una sola dosis oral de 150 mg de fluconazol administrada a 14 pacientes penetró en el líquido vaginal, dando como resultado cocientes líquido: plasma que oscilan entre 0,36 y 0,71 durante las primeras 72 horas siguientes a la dosificación.

Un estudio comparó las concentraciones de saliva y plasma después de la administración de una sola dosis de fluconazol 100mg en una cápsula o en una suspensión oral enjuagando y reteniendo en la boca durante 2 minutos y tragando. La concentración máxima de fluconazol en la saliva después de la suspensión se observó cinco minutos después de la ingestión y fue 182 veces mayor que la concentración máxima de saliva después de la cápsula que

ocurrió cuatro horas después de la ingestión. Después de aproximadamente cuatro horas, las concentraciones de saliva de fluconazol fueron similares. La media AUC (0-96) en saliva fue significativamente mayor después de la suspensión en comparación con la cápsula. No hubo diferencias significativas en la tasa de eliminación de la saliva o los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para las dos formulaciones.

Metabolismo/biotransformación: el metabolismo en el hígado es escaso y da cuenta de sólo el 11% del total de fármaco excretado. Los metabolitos principales son 1, 2, 3-triazol y productos N-desalquilados. Fluconazol es un inhibidor selectivo y potente de las isoenzimas CYP2C9 y un inhibidor selectivo y moderado de CYP3A4 (véase la sección 4.5). Fluconazol es también un potente inhibidor de la isoenzima CYP2C19.

Eliminación/excreción: La excreción es principalmente renal, con aproximadamente el 80% de la dosis administrada presente en la orina como fármaco sin cambios. El aclaramiento del fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

La larga vida media de eliminación de plasma (30h) proporciona la base para el tratamiento con dosis única para la candidiasis genital, una vez al día y una vez por semana para otras indicaciones.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2018.