



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DIFLUCAN® 150 mg Cápsulas.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DIFLUCAN® contiene como su ingrediente activo fluconazol 150 mg en la forma de cápsulas.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El tratamiento puede iniciarse antes de que se conozcan los resultados de cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez se encuentren a disposición tales resultados, se deberá consecuentemente ajustar el tratamiento antibiótico.

- 1) Criptococosis, incluyendo meningitis criptocócica e infecciones en otros sitios (p. e.j., infecciones pulmonares, cutáneas). Pueden igualmente tratarse portadores sanos y pacientes con SIDA, pacientes sometidos a trasplantes de órganos o bajo otras causas de inmunosupresión. El fluconazol puede usarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia de la enfermedad criptocócica en pacientes con SIDA.
- 2) Candidiasis sistémica, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasiva. Entre estas se incluyen las infecciones del peritoneo, endocardio, ojos y del tracto pulmonar y urinario. Pueden tratarse también aquellos pacientes con cáncer, pacientes en unidades de cuidados intensivos, pacientes bajo tratamientos con citotóxicos o con inmunosupresores, o pacientes con otros factores predisponentes a desarrollar infección por *Cándida*.
- 3) Candidiasis de mucosas. Entre estas se incluyen infecciones orofaríngeas, esofágicas, broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral crónica atrófica (úlceras por prótesis). Pueden tratarse los portadores sanos y los pacientes en quienes la función inmunológica se encuentre comprometida. Puede usarse para la prevención de recurrencias de candidiasis orofaríngeas en pacientes con SIDA.
- 4) Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; y como profiláctico para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios por año). Balanitis candidiásica.
- 5) Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer quienes presenten predisposición a tales infecciones como resultado de radioterapia o quimioterapia con citotóxicos.
- 6) Dermatomicosis incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicosis), e infecciones dérmicas por *Cándida*.
- 7) Micosis profunda endémica en pacientes inmunocompetentes, coccidioidomicosis,

Pfizer Confidential

paracoccidiodomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

4.2 Posología y método de administración

La dosis diaria de fluconazol deberá estimarse con base en la naturaleza y severidad de la infección micótica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a un tratamiento con una sola dosis. El tratamiento de aquellos tipos de infecciones que exigen el uso de múltiples dosis deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección micótica activa ya se ha resuelto. Un período inadecuado de tratamiento puede conducir a la recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o con candidiasis orofaríngea recurrente, usualmente requieren la instauración de una terapia de mantenimiento para prevenir recidivas.

Uso en Adultos

- 1) En meningitis criptocócica e infecciones criptocócicas en otros sitios, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg a 400 mg una sola vez al día. La duración del tratamiento de infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta micológica y clínica, pero usualmente tomará 6 a 8 semanas en casos de meningitis criptocócica.

Para la prevención de la recurrencia de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después de que el paciente haya seguido un curso completo del tratamiento prioritario contra esta enfermedad, puede administrarse fluconazol indefinidamente a una dosis diaria de 200 mg.

- 2) En candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguidos por 200 mg diarios en los días siguientes. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede incrementarse hasta 400 mg diarios. La duración del tratamiento deberá fundamentarse en la respuesta clínica.
- 3) En candidiasis orofaríngea, la dosis usual es de 50 mg a 100 mg una sola vez al día durante 7 a 14 días. Si se estima necesario, el tratamiento puede continuarse por períodos mayores en pacientes con severo compromiso de la función inmune. En candidiasis oral atrófica asociada con prótesis, la dosis usual es de 50 mg una sola vez al día durante 14 días e instaurando simultáneamente medidas antisépticas locales en la prótesis dental.

En caso de otras infecciones por *Cándida* de mucosas, excepto en la candidiasis genital, (véase más adelante) (e.j., esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.), la dosis efectiva usual es de 50 mg a 100 mg diarios, suministrada durante 14 a 30 días.

Para prevenir recurrencias de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA y después de que el paciente haya seguido un curso completo del tratamiento prioritario contra dicha enfermedad inmunológica, el fluconazol puede administrarse a una dosis de 150 mg una sola vez a la semana.

- 4) En el tratamiento de candidiasis vaginal, deberá administrarse una dosis única oral de 150 mg de fluconazol.

Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente, puede usarse una dosis de 150 mg una sola vez al mes. La duración del tratamiento debe ser individualizada, pero con rangos de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.

En la balanitis por *Cándida*, deberá administrarse una sola dosis de 150 mg de fluconazol por vía oral.

- 5) La dosificación recomendada de fluconazol en la prevención de la candidiasis varía de 50 mg a 400 mg una sola vez al día, dependiendo del riesgo del paciente a desarrollar infección micótica. En pacientes con alto riesgo de infección sistémica, p. e.j., pacientes en quienes se anticipe profunda o prolongada neutropenia, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una sola vez al día. La administración de fluconazol deberá comenzar varios días antes de la instauración prevista de la neutropenia y debe continuarse hasta 7 días después de que el recuento de neutrófilos sea superior a 1000 células/mm³.
- 6) En infecciones dérmicas incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris e infecciones por *Cándida*, la dosis recomendada es 150 mg una sola vez por semana o 50 mg una sola vez al día. La duración del tratamiento normalmente es de 2 a 4 semanas, pero los casos de tinea pedis pueden requerir el tratamiento hasta por 6 semanas.

En tinea versicolor, la dosis recomendada es de 300 mg dos veces a la semana, una tercera semana de tratamiento puede ser requerida por algunos pacientes, en algunos pacientes una sola dosis de 300 mg a 400 mg puede ser suficiente. Como una alternativa de tratamiento se puede dar 50 mg diarios por 2 a 4 semanas.

En tinea unguium, la dosis recomendada es de 150 mg en una sola toma a la semana. El tratamiento deberá continuarse hasta que la uña infectada sea regenerada (las uñas no infectadas crecerán). Normalmente, la regeneración de las uñas de los dedos de la mano toma de 3 a 6 meses y las de los pies 6 a 12 meses. Sin embargo, el tiempo de crecimiento puede variar ampliamente entre individuos y según la edad. Después de un tratamiento exitoso a largo plazo de infecciones crónicas, las uñas ocasionalmente pueden quedar desfiguradas.

- 7) En micosis endémicas profundas, pueden requerirse dosis de 200 mg a 400 mg diarios hasta por 2 años. La duración del tratamiento deberá individualizarse, pero puede oscilar entre 11 a 24 meses en el caso de la coccidioidomicosis, 2 a 17 meses para la paracoccidioidomicosis, 1 a 16 meses para la esporotricosis y 3 a 17 meses para el caso de la histoplasmosis.

Uso en Niños

Tal como sucede con infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. La dosis diaria máxima en adultos no deberá excederse cuando se use el medicamento en niños. El fluconazol se administra en un régimen de dosis única diaria.

La dosis recomendada de fluconazol en candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg diarios. Puede usarse una dosis de carga de 6 mg/kg en el primer día a fin de alcanzar niveles en estado de equilibrio de manera más rápida.

En el tratamiento de candidiasis sistémica y de infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg diarios, dependiendo de la severidad de la enfermedad.

Para la supresión de la recaída de la meningitis criptocócica en niños con SIDA, la dosis recomendada de fluconazol es de 6 mg/kg una vez al día.

Para la profilaxis de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos y que adicionalmente se consideren en riesgo como consecuencia de neutropenia provocada por quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis deberá ser de 3 mg/kg a 12 mg/kg diarios, dependiendo del grado y duración de la neutropenia inducida (véase Uso en adultos). En niños con deterioro de la función renal, (ver Pacientes con Deterioro Renal).

Niños de 4 semanas de nacidos y menores

Los recién nacidos excretan el fluconazol lentamente. En las primeras 2 semanas de vida, deberá usarse la misma dosis mg/kg empleada en niños de mayor edad, pero administrada cada 72 horas. Durante las Semanas 3 y 4 de vida, la misma dosis debe ser suministrada cada 48 horas.

Uso en Personas de Edad Avanzada

Deberán adoptarse aquellas recomendaciones de dosificación normal en aquellos casos en donde no exista evidencia de deterioro renal. En pacientes con deterioro renal (depuración de creatinina <50 mL/min), la dosis deberá ajustarse en la forma como se describe más adelante.

Pacientes con Deterioro Renal

Fluconazol predominantemente se excreta en la orina sin sufrir cambio alguno. No se necesitan ajustes para el tratamiento en dosis única. En pacientes (incluyendo niños) con deterioro de la función renal quienes recibirán múltiples dosis de fluconazol, deberá administrarse una dosis inicial de carga de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (dependiendo de la indicación) deberá ser administrada como se describe en la Tabla 1:

Tabla 1: Dosis Diaria

<u>Depuración de Creatinina (mL/min)</u>	<u>Dosis Recomendada (%)</u>
>50	100%
≤50 (sin diálisis)	50
Hemodiálisis	100% después de cada diálisis

Los pacientes con hemodiálisis deberán 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.

Administración

Puede administrarse fluconazol ya sea por vía oral o por infusión intravenosa a una velocidad no mayor a 10 mL/minuto, en donde la elección de la ruta dependerá del estado clínico del paciente. Para hacer el cambio de ruta intravenosa a ruta oral, o viceversa, no es necesario modificar la dosis diaria.

4.3 Contraindicaciones

No deberá usarse fluconazol en pacientes con conocida sensibilidad al medicamento o a compuestos azólicos relacionados.

La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en múltiples dosis de 400 mg/día o mayores, según los resultados de un estudio de interacción con múltiples dosis. La administración conjunta con otros fármacos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, están contraindicados en los pacientes que reciben fluconazol (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para de uso y sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

El uso durante el embarazo deberá evitarse excepto en aquellas pacientes con infecciones micóticas severas o

Pfizer Confidential

que potencialmente amenacen la vida de la paciente, en quienes el fluconazol pueda utilizarse si los beneficios previstos superan el posible riesgo para el feto.

Deberán considerarse medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres en edad fértil las cuales deberán ser continuadas durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción hepática.

El uso de Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave incluyendo desenlaces fatales, fundamentalmente en pacientes con condiciones médicas preexistentes serias. En los casos reportados de hepatotoxicidad asociada con el fluconazol, no se encontró clara relación con las dosis diarias totales, la duración del tratamiento, el sexo o edad de los pacientes. La hepatotoxicidad del fluconazol usualmente se ha revertido con la discontinuación del tratamiento. Aquellos pacientes que presenten anomalías en las pruebas de función hepática durante un tratamiento con fluconazol deberán monitorearse en cuanto al desarrollo de lesiones hepáticas más severas. El fluconazol deberá discontinuarse si los signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de enfermedad hepática son atribuibles al medicamento.

Durante el tratamiento con fluconazol, los pacientes raramente han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con SIDA exhiben una mayor propensión a desarrollar reacciones cutáneas severas a muchos medicamentos. En el evento de la aparición de erupción cutánea atribuible al uso de fluconazol en un paciente bajo tratamiento por una infección micótica superficial, deberá discontinuarse cualquier tratamiento posterior con este medicamento. Si los pacientes con infecciones micóticas invasivas/sistémicas desarrollan erupciones cutáneas, éstos deberán monitorearse estrechamente y discontinuar el fluconazol en caso de que aparezcan lesiones exageradas o eritema multiforme.

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg/día, con terfenadina, deberá monitorearse cuidadosamente (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Como ocurre con otros azoles, son raros los reportes de anafilaxis.

Algunos azoles, incluyendo el fluconazol, han sido asociados con la prolongación de los intervalos de QT en el electrocardiograma. El fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición de la corriente rectificadora de los canales de potasio (I_{Kr}). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) podría ampliarse a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Durante el control en la fase de post-comercialización ha habido casos muy raros de prolongación de QT y “Torsade de Pointes” en pacientes utilizando fluconazol. Estos reportes incluyen pacientes seriamente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como enfermedad cardíaca estructural, anomalías de electrolitos y medicamentos concomitantes que pueden contribuir a los mismos. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y Torsade de Pointes.

El fluconazol debe ser administrado con cuidado en aquellos pacientes con condiciones de riesgo para desarrollar arritmias cardíacas.

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción renal (ver también sección 4.2 Posología y método de administración).

El fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP2C9 y un inhibidor moderado de la CYP3A4. A su vez,

Pfizer Confidential

es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Se debe vigilar a los pacientes tratados con fluconazol que reciben tratamiento concomitante con fármacos que tienen una ventana terapéutica estrecha y son metabolizados a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (Ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben otros azoles (p. ej.: ketoconazol).

Se han reportado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben fluconazol.

Diflucan® en cápsulas contiene lactosa y no se le debe dar a pacientes que tengan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales está contraindicado:

Cisaprida: Se han producido informes de eventos cardíacos incluidas Torsade de Pointes en pacientes a quienes se les administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que el tratamiento con fluconazol 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día administrados de forma concomitante produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y prolongación del intervalo QTc. La administración conjunta de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Terfenadina: A causa de la aparición de disritmias cardíacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina, se llevaron a cabo estudios de interacción. En uno de ellos con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no fue posible demostrar una prolongación en el intervalo QTc. En otro estudio con dosis diarias de 400 mg y 800 mg de fluconazol se demostró que el fluconazol en dosis de 400 mg/día o más incrementa en grado significativo los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o más con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3 Contraindicaciones). La administración conjunta de fluconazol en dosis inferior a 400 mg/día con terfenadina debe ser vigilada estrechamente.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conllevar la prolongación del QT y con poca frecuencia Torsade de Pointes. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Pimozida: Si bien no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de la pimozida puede conllevar la prolongación del QT y unos pocos casos de Torsade de Pointes. La administración conjunta de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Quinidina: Aunque no ha sido estudiada ni *in vivo* o *in vitro*, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina ha sido asociado con la prolongación del intervalo QT y en raros casos con la aparición de Torsade de Pointes. La coadministración de quinidina con fluconazol está contraindicada (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes) y en consecuencia muerte cardíaca súbita. La coadministración de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3

Contraindicaciones).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos debe usarse con precaución:

Amiodarona: La administración concomitante de fluconazol y amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si el uso concomitante de fluconazol y amiodarona es necesario, en particular con dosis altas de fluconazol (800 mg).

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales conlleva a tomar precauciones y hacer ajustes de la dosis:

Efecto de otros productos medicinales sobre el fluconazol

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética la administración conjunta de múltiples dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol produjo un aumento del 40% de las concentraciones plasmáticas de fluconazol. Un efecto de esta magnitud no debería obligar a cambiar el régimen de dosificación del fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una disminución del 25% del área bajo la curva de concentración versus tiempo (ABC) y una disminución del 20% de la vida media del fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina concomitante se deberá considerar un aumento de la dosis del fluconazol.

Efecto de fluconazol sobre otros productos medicinales

El fluconazol es un inhibidor moderado de las isoenzimas 2C9 y 3A4 del citocromo P450 (CYP). Además, el fluconazol es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionaron arriba, existe el riesgo de que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 administrados juntamente con fluconazol. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se usan estas combinaciones y los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia. La enzima que inhibe el efecto del fluconazol persiste durante 4 a 5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol debido a la larga vida media del fluconazol (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Alfentanil: En un estudio se observó una reducción de la depuración y el volumen de distribución, así como la prolongación del $t_{1/2}$ del alfentanil luego del tratamiento concomitante con el fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de CYP3A4 causada por el fluconazol. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de alfentanil.

Amitriptilina, nortriptilina: El fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y la nortriptilina. La 5-Nortriptilina y/o la S-amitriptilina se pueden medir al comienzo de la terapia combinada y después de 1 semana. Se deberá ajustar la dosificación de amitriptilina/nortriptilina si es necesario.

Anfotericina B: La administración concurrente de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos arrojó los siguientes resultados: Un pequeño efecto antimicótico aditivo en la infección sistémica con *Cándida albicans*, ausencia de interacción en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans* y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce el significado clínico de los resultados obtenidos en estos estudios.

Anticoagulantes: En un estudio de interacción, el fluconazol incrementó el tiempo de protrombina (en un 12%) después de la administración de warfarina en hombres sanos. Durante la experiencia posterior a la comercialización y al igual que con otros antimicóticos azólicos, se han reportado eventos de sangrado (cardenales, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo

de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con warfarina. Debe monitorearse cuidadosamente los valores de tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes del tipo de la cumarina o indanediona. Un ajuste de la dosis de estos anticoagulantes puede ser necesario.

Azitromicina: En un estudio abierto aleatorizado de tres vías en 18 sujetos saludables para determinar el efecto de una dosis de 1200 mg vía oral de azitromicina en la farmacocinética de una dosis de 800 mg vía oral de fluconazol, como también los efectos de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina, no hubo una interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Benzodiazepinas (de acción corta): Después de la administración oral de midazolam, el fluconazol provocó incrementos sustanciales en las concentraciones de midazolam y en los efectos psicomotores. Este efecto sobre el midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral de fluconazol que con el fluconazol administrado intravenosamente. En caso de que se necesite administrar concomitantemente un tratamiento con benzodiazepinas en pacientes bajo terapia con fluconazol, se debe considerar la disminución de la dosis de la benzodiazepina y los pacientes deberán someterse a un monitoreo apropiado.

El fluconazol aumenta el ABC del triazolam (dosis única) en aproximadamente 50%, la $C_{m\acute{a}x}$ por 20% a 32% y el $t_{1/2}$ en 25% a 50% debido a la inhibición del metabolismo del triazolam. Puede ser necesario hacer el ajuste de la dosificación de triazolam.

Carbamazepina: El fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento de 30% en la concentración sérica de la carbamazepina. Existe el riesgo de que sobrevenga toxicidad de la carbamazepina. Se puede requerir ajustar la dosificación de la carbamazepina dependiendo de las mediciones de la concentración/efecto.

Bloqueadores de los canales del calcio: Ciertos antagonistas de los canales del calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino) son metabolizados por el CYP3A4. El fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales del calcio. Se recomienda la vigilancia frecuente de los eventos adversos.

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg) la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del celecoxib aumentaron 68% y 134%, respectivamente. Se puede necesitar la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración y el ABC de la ciclosporina. Esta combinación se puede usar reduciendo la dosificación de la ciclosporina dependiendo de su concentración.

Ciclofosfamida: La terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol da lugar a un aumento de las bilirrubinas y la creatinina sérica. La combinación se puede usar, pero teniendo en cuenta el riesgo del aumento de las bilirrubinas y la creatinina sérica.

Fentanilo: Se informó de un caso mortal de una posible interacción fentanilo-fluconazol. El autor consideró que el paciente falleció por intoxicación con fentanilo. Además, en un estudio aleatorizado cruzado con 12 voluntarios sanos se demostró que el fluconazol retrasó significativamente la eliminación del fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria.

Halofantrina: El fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando el fluconazol se administra juntamente con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA metabolizados a través de CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como la fluvastatina. Si se necesita la terapia concomitante, el paciente se deberá someter a vigilancia para detectar síntomas de

Pfizer Confidential

miopatía y rabdomiólisis y se deberá vigilar la creatina quinasa. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la creatina quinasa o se diagnostica o sospecha miopatía/rabdomiólisis.

Ibrutinib: Los inhibidores moderados del CYP3A4 como el fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de ibrutinib y pueden aumentar el riesgo de toxicidad. Si no se puede evitar la combinación, reduzca la dosis de ibrutinib como se indica en la información de prescripción de ibrutinib y realice un estrecho monitoreo clínico.

Losartán: El fluconazol inhibe el metabolismo del losartán a su metabolito activo (E-31 74), el cual es responsable de la mayoría del antagonismo del receptor de angiotensina II que tiene lugar durante el tratamiento con losartán. Se debe vigilar continuamente la presión arterial del paciente.

Metadona: El fluconazol puede aumentar la concentración sérica de la metadona. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de metadona.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: La $C_{máx}$ y el ABC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron juntamente con fluconazol comparado con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la $C_{máx}$ y el ABC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró juntamente con ibuprofeno racémico (400 mg) comparado 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son metabolizados por el CYP2C9 (p. e.j., naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda vigilar continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINEs. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de los AINEs.

Olaparib: Los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de olaparib; no se recomienda su uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg, dos veces al día.

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios de farmacocinética con un anticonceptivo oral combinado usando múltiples dosis de fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre el nivel hormonal en el estudio de 50 mg de fluconazol, en tanto que, con 200 mg al día, las ABC de etinilestradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. Así las cosas, es improbable que las múltiples dosis de fluconazol a estas dosis tengan efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Fenitoína: El fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la administración conjunta se deberá vigilar la concentración sérica de la fenitoína con el fin de evitar la toxicidad de la fenitoína.

Prednisona: Se produjo un informe de un caso que un paciente de trasplante de hígado tratado con prednisona presentó insuficiencia corticosuprarrenal aguda cuando se suspendió una terapia de 3 meses con fluconazol. Es de suponer que la interrupción del fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4, lo cual conllevó a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona se deben vigilar estrechamente para detectar la insuficiencia corticosuprarrenal cuando se suspende el fluconazol.

Rifabutina: Hay reportes que indican la existencia de interacción cuando el fluconazol se administra concomitantemente con rifabutina, produciendo un aumento de los niveles séricos de rifabutina hasta en un 80%. También se conocen reportes de uveítis en pacientes quienes recibieron fluconazol y rifabutina simultáneamente. Los pacientes bajo tratamiento con rifabutina y fluconazol deberán ser monitoreados

cuidadosamente.

Saquinavir: El fluconazol aumenta el ABC del saquinavir por aproximadamente 50%, la $C_{\text{máx}}$ por aproximadamente 55% y reduce la depuración del saquinavir por aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático del saquinavir por el CYP3A4 y la inhibición de la P-glucoproteína. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de saquinavir.

Sirolimus: El fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del sirolimus presumiblemente por la inhibición del metabolismo de sirolimus a través del CYP3A4 y la P-glucoproteína. Esta combinación se puede usar haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo del efecto/mediciones de la concentración.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que el fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilureas orales administradas de forma concomitante (p. e.j., clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda la vigilancia frecuente de la glucemia y la reducción adecuada de la dosificación de la sulfonilurea durante la administración conjunta.

Tacrolimus: El fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas del tacrolimus administrado por vía oral hasta 5 veces debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimus se da por vía intravenosa. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosificación del tacrolimus administrado por vía oral dependiendo de la concentración del tacrolimus.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días dio como resultado una disminución del 18% en la tasa promedio de depuración en plasma de la teofilina. Aquellos pacientes quienes reciben teofilina a altas dosis o quienes de otra forma se encuentren ante un riesgo incrementado de toxicidad por teofilina, deberán observarse en cuanto a la aparición de signos de toxicidad por teofilina mientras sigan un tratamiento con fluconazol. En estos casos, el tratamiento deberá modificarse apropiadamente si se desarrollan signos de toxicidad.

Tofacitinib: La exposición de tofacitinib aumenta cuando el tofacitinib se coadministra con medicamentos que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición del CYP2C19 (p. ej. fluconazol). Puede ser necesario ajustar la dosis de tofacitinib.

Tolvaptán: La exposición a tolvaptán aumenta significativamente (200% en ABC; 80% en $C_{\text{máx}}$) cuando tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, se coadministra con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4, con riesgo de aumento significativo en los efectos adversos, particularmente diuresis significativa, deshidratación e insuficiencia renal aguda. En caso de uso concomitante, la dosis de tolvaptán debe reducirse y el paciente debe tratarse con precaución.

Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (p. e.j., vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, la cual posiblemente se debe a un efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Vitamina A: Con base en un informe de caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido all-trans-retinoico (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se describieron efectos indeseables relacionados al sistema nervioso central (SNC) en forma de pseudotumor cerebral, los cuales desaparecieron después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de efectos indeseables relacionados del SNC.

Zidovudina: El fluconazol aumenta la $C_{\text{máx}}$ y el ABC de la zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución aproximadamente de 45% de la depuración de la zidovudina oral. La vida media de la zidovudina también se prolongó en aproximadamente 128% luego de la terapia combinada con

Pfizer Confidential

fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación se deberán someter a vigilancia para detectar el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Voriconazol: (Inhibidores CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol oral (400 mg Q 12h por 1 día, luego 200 mg Q 12h por 2.5 días) y fluconazol oral (400 mg en el día 1 y luego 200 mg Q 24h por 4 días) a 8 voluntarios hombres, sanos, resultó en un incremento en la C_{max} y en el ABC_{τ} de voriconazol en un porcentaje de 57% (90%CI: 20%, 107%) y 79% (90%CI: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio de seguimiento que involucró a 8 voluntarios hombres, sanos, una reducción en la dosis y/o frecuencia de administración de voriconazol y fluconazol, no eliminó ni disminuyó este efecto. La administración concomitante de voriconazol y fluconazol a cualquier dosis no es recomendada.

Estudios de interacción han demostrado que el uso concomitante de fluconazol oral con los alimentos, cimetidina, antiácidos o después de irradiación total del cuerpo a instancias de trasplantes de médula ósea, no produce ninguna alteración clínicamente significativa en la absorción del fluconazol.

Debido a que no se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco con otros medicamentos, el médico deberá estar alerta ante la posibilidad de ocurrencia de tales interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso Durante el Embarazo

Deberá evitarse el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Deberá considerarse medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres en edad fértil las cuales deberán ser continuadas durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final.

Se han reportado casos de aborto espontáneo y anomalías congénitas en lactantes cuyas madres fueron tratadas con 150 mg de fluconazol en dosis única o repetida en el primer trimestre.

Existen reportes de múltiples anormalidades congénitas en niños lactantes cuyas madres cursaban un tratamiento por coccidioidomicosis durante 3 o más meses con dosis altas (400 mg/día a 800 mg/día) de fluconazol. No es clara la relación entre el uso de fluconazol y tales eventos. A altos niveles de dosificación, se han observado efectos adversos en los fetos de animales, asociados con toxicidad materna. No se observaron tales efectos sobre los fetos a dosis de 5 mg/kg o 10 mg/kg. Incrementos en variantes anatómicas fetales (p. e.j., costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retardos en la osificación se observaron a dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg y mayores. A dosis situadas entre 80 mg/kg (aprox. 20 – 60 veces la dosis humana recomendada) y 320 mg/kg, se observó un incremento en la embrioletalidad en ratas, en donde las anormalidades fetales descritas incluían costillas onduladas, paladar hendido y osificación craneofacial anormal. Estos efectos son consistentes con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y pueden ser el resultado de los conocidos efectos de disminución de estrógenos durante el embarazo, la organogénesis y el parto.

Los informes de casos describen un distintivo y raro patrón de defectos en nacimiento entre infantes cuyas madres recibieron altas dosis (400 – 800 mg/día) de fluconazol durante la mayor parte del primer trimestre del embarazo. Las características vistas en estos infantes incluyen braquicefalia, facies anormal, defecto calvarial desarrollo anormal, paladar hendido, encorvamiento de los fémures, costillas y huesos largos delgados, artrogriposis y la enfermedad cardíaca congénita.

Pfizer Confidential

Uso Durante la Lactancia

Se ha encontrado fluconazol en la leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas (ver sección 5.2). La vida media de eliminación de la leche materna se asemeja a la vida media de eliminación plasmática de 30 horas. La dosis diaria estimada de fluconazol de la leche materna en lactantes (teniendo en cuenta un consumo medio de leche de 150 mL/kg/día) sobre la base de la concentración media máxima de leche es de 0,39 mg/kg/día, que equivale, aproximadamente, al 40% de la dosis neonatal recomendada (<2 semanas de vida) o al 13% de la dosis de lactantes recomendada para candidiasis de las membranas mucosas.

Se puede mantener el amamantamiento después de una única dosis de 150 mg de fluconazol. No se recomienda amamantar después del uso repetido o de una dosis alta de fluconazol. Se deben considerar los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y en la salud, además de la necesidad clínica de la madre de recibir Diflucan y de cualquier efecto adverso posible en el lactante como consecuencia de Diflucan o de la afección materna subyacente.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Al conducir vehículos u operar maquinarias se deberá tener en cuenta que ocasionalmente puede producirse mareo o convulsiones.

4.8 Efectos indeseables

El fluconazol en general es bien tolerado.

En algunos pacientes, sobre todo los que padecen enfermedades serias subyacentes como sida y cáncer, también se han observado anomalías en los resultados de las pruebas de función renal y hematológica y anomalías hepáticas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso) durante el tratamiento con fluconazol y los agentes comparativos, pero no están claros el significado clínico y la relación con el tratamiento.

Se han observado e informado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Raro	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Anafilaxia, angioedema
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raro	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Infrecuente	Insomnio, somnolencia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Infrecuente	Convulsiones, mareo, parestesias, disgeusia
	Raro	Temblor
Trastornos del oído y el laberinto	Infrecuente	Vértigo

Trastornos cardíacos	Raro	Torsade de Pointes, prolongación del QT
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito
	Infrecuente	Dispepsia, flatulencia, boca seca
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de la aminotransferasa de alanina, aumento de la aminotransferasa de aspartato, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Infrecuente	Colestasis, ictericia, aumento de las bilirrubinas
	Raro	Toxicidad hepática, incluidos raros casos de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
	Infrecuente	Prurito, urticaria, diaforesis, erupción medicamentosa ^a
	Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, edema facial, alopecia
	Desconocido	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Infrecuente	Mialgia
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Infrecuente	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre

^a Incluida la erupción fija por medicamentos

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de los eventos adversos y las anomalías de laboratorio registradas durante los estudios clínicos en niños son comparables a los observados en adultos.

4.9 Sobredosis

Existen reportes de sobredosis con fluconazol acompañados de alucinaciones y comportamiento paranoico.

En el evento de sobredosificación, puede ser adecuado instaurar un tratamiento sintomático (acompañado de medidas de soporte y lavado gástrico, si fuere necesario).

La mayor parte del fluconazol se excreta en la orina; medidas como una diuresis de volumen forzada probablemente incrementarán la tasa de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas hará decrecer los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Pfizer Confidential

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos, código ATC J02AC01.

Mecanismo de acción

El fluconazol, antimicótico triazólico, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides micóticos. Su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la desmetilación del 14-alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se correlaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. El fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

El fluconazol es altamente específico ante las enzimas micóticas dependientes del citocromo P450. Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un período máximo de hasta 28 días, no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 mg a 400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre la respuesta a la estimulación con ACTH (Hormona Adrenocorticotropa) en voluntarios varones sanos. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de (Concentración Mínima Inhibitoria) CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Cándida spp.* En estudios clínicos, existe una correlación lineal casi 1:1 entre el ABC y la dosis de fluconazol. Existe, incluso, una relación directa, aunque imperfecta, entre el ABC o la dosis y la respuesta clínica satisfactoria en el tratamiento de la candidiasis oral y, en menor medida, de la candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones causadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Microbiología

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Cándida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Las CMIs para *C. glabrata* y *C. guilliermondii* tienden a ser más altas, mientras que *C. krusei* es intrínsecamente resistente al fluconazol. La especie emergente *C. auris* tiende a ser relativamente resistente a fluconazol.

El fluconazol también presenta actividad *in vitro* frente a *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* así como contra los mohos endémicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

Administrado tanto oral como intravenosamente, el fluconazol demostró ser activo en una variedad de modelos de infección micótica en animales. Su actividad ha sido demostrada contra micosis oportunistas, como por ejemplo infecciones causadas por *Cándida spp.*, entre las que se incluye la candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos; infecciones por *C. neoformans*, incluyendo infecciones intracraneanas; infecciones por *Microsporium spp.*; y por *Trichophyton spp.* También ha demostrado ser activo en modelos animales de micosis endémicas, incluyendo infecciones causadas por *Blastomyces dermatitidis*; por *Coccidioides immitis*, incluyendo infección intracraneal; e infecciones por *Histoplasma capsulatum* en animales sanos e inmunosuprimidos.

Mecanismos de resistencia

Pfizer Confidential

LLD_Ecu_CDSv14.0_05Feb2020_CDSv15.0_19Mar2020_CDSv16.0_16Apr2020_v1.0

Pág. 14 de 19

En especies generalmente susceptibles a *Cándida*, el mecanismo de resistencia que se ha encontrado más comúnmente involucra las enzimas diana de los azoles, que son responsables de la biosíntesis del ergosterol. Las mutaciones puntuales en el gen (ERG11) que codifica para la enzima diana conducen a un objetivo alterado con menor afinidad para los azoles. La sobreexpresión de ERG11 ha dado como resultado la producción de altas concentraciones de la enzima diana, creando la necesidad de mayores concentraciones intracelulares del fármaco para inhibir todas las moléculas de la enzima en la célula.

El segundo mecanismo importante de resistencia al fármaco implica la expulsión del fluconazol fuera de la célula a través de la activación de dos tipos de transportadores de eflujo de múltiples fármacos: los facilitadores principales (codificados por genes MDR) y los de la superfamilia de transportadores dependientes de ATP (codificados por genes CDR). La sobreexpresión del gen MDR conduce a la resistencia al fluconazol, mientras que la sobreexpresión de los genes CDR puede conducir a la resistencia a múltiples azoles.

La resistencia a *Cándida glabrata* usualmente incluye una sobreexpresión de los genes CDR que resultan en resistencia a múltiples azoles. Para un aislado donde la CMI es de 16 a 32 mg/L, se recomienda la dosis más alta de fluconazol.

Se cuentan con reportes de casos de superinfección con especies de *Cándida* diferentes a la *C. albicans*, las cuales son con frecuencia inherentemente no susceptibles al fluconazol (p. e.j., *Cándida krusei*). Tales casos pueden exigir tratamientos antimicóticos alternativos.

Puntos de corte (según CLSI, por sus siglas en inglés)

Los puntos de corte susceptibles (S) reconocidos por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) son los mismos, con la excepción de *C. glabrata*, para los cuales no hay S, sino solo un punto de corte 'SDD' (susceptible dependiente de la dosis) de ≤ 32 mg/L. CLSI también caracteriza 4 mg/L como SDD para *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*, y ≥ 8 mg/L como resistente (R) para estas 3 especies [Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI). Normas de rendimiento para la prueba de susceptibilidad antimicótica de levaduras. 1ª ed. Suplemento CLSI M60. Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pensilvania 19087 Estados Unidos, 2017].

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del fluconazol son similares luego de su administración intravenosa u oral. Después de la administración oral, el fluconazol es bien absorbido y sus niveles plasmáticos (y su biodisponibilidad sistémica) superan el 90% de los niveles alcanzados después de su administración intravenosa. La absorción a partir de la ruta oral no se ve afectada por la ingestión concomitante de los alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico bajo condiciones de ayuno se alcanzan 0,5 – 1,5 horas después de su administración, con un período de vida media de eliminación en plasma de aprox. 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son dosis-dependientes. Se alcanzan niveles en estado de equilibrio del 90% hacia los Días 4 a 5 con el uso de un régimen de dosificación de múltiples dosis una sola vez al día.

La administración de una dosis de carga (en el Día 1) correspondiente a dos veces la dosis diaria usual, permite la obtención en el Día 2 de niveles en plasma cercanos al 90% de los niveles en estado de equilibrio. El volumen de distribución aparente se aproxima al del agua corporal total. Se liga a las proteínas del plasma en un bajo porcentaje (11%-12%).

El fluconazol logra una excelente penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles en el plasma. En pacientes con meningitis micótica, los niveles de fluconazol en el fluido cerebroespinal (CSF) son aprox. 80% los niveles plasmáticos correspondientes.

Pfizer Confidential

Se logran concentraciones altas de fluconazol en la piel, superiores a las concentraciones séricas, en el estrato córneo, epidermis-dermis y sudor ecrico. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una sola vez al día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g y 7 días después de la interrupción del tratamiento la concentración era aún de 5,8 µg/g. Usando la dosis única semanal de 150 mg, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el Día 7 fue de 23,4 µg/g y 7 días después de la segunda dosis era aún de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas después de 4 meses de un régimen de dosificación de 150 mg una sola vez por semana fue de 4,05 µg/g en las uñas sanas y 1,8 µg/g en las uñas enfermas; y fue incluso medible el fluconazol en muestras de uñas 6 meses después de la terminación del tratamiento.

La principal ruta de excreción es la renal, en donde aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece en la orina a manera del fármaco no modificado. La tasa de depuración del fluconazol es proporcional a la tasa de depuración de la creatinina. No existen evidencias de metabolitos circulantes.

El prolongado período de vida media de eliminación en plasma proporciona el fundamento del tratamiento en dosis única de la candidiasis vaginal, como también el régimen de dosificación de una sola vez al día y una sola vez a la semana para otras indicaciones.

Un estudio comparó las concentraciones en saliva y plasma de una dosis única de 100 mg de fluconazol administrada en una cápsula o en una suspensión oral mediante un protocolo de enjuague y retención en la boca durante 2 minutos e inmediata deglución. La concentración máxima de fluconazol en la saliva después del uso de la suspensión se observó 5 minutos después de su ingestión y fue 182 veces mayor a la concentración máxima en la saliva lograda después del empleo de la cápsula, concentración máxima que se presentó 4 horas después de la ingestión. Después de aprox. 4 horas, las concentraciones de fluconazol en la saliva fueron similares. El ABC promedio (0 - 96) para la saliva fue significativamente mayor después de la toma de la suspensión en comparación con lo observado para la cápsula. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la rata de eliminación con base en los parámetros farmacocinéticos en la saliva o en el plasma para las dos formulaciones.

En un estudio farmacocinético realizado en 10 mujeres en período de lactancia que habían dejado de amamantar a sus niños temporal o permanentemente, se evaluaron las concentraciones de fluconazol en plasma y en la leche materna durante 48 horas después de una única dosis de 150 mg de Diflucan. Se detectó fluconazol en la leche materna en una concentración promedio de, aproximadamente, el 98% en el plasma materno. La concentración pico media de leche materna fue de 2,61 mg/L 5,2 horas después de la dosis.

Farmacocinética en Niños

En niños, se han reportado parámetros farmacocinéticos como se indica en la Tabla 2:

Tabla 2: Datos farmacocinéticos en niños

Edad Estudiada	Dosis (mg/kg)	Vida media (horas)	ABC (µg.h/mL)
11 días – 11 meses	Única – IV 3 mg/kg	23,0	110,1
9 meses – 13 años	Única – Oral 2 mg/kg	25,0	94,7
9 meses – 13 años	Única – Oral 8 mg/kg	19,5	362,5
5 años – 15 años	Múltiple – Oral 2 mg/kg	17,4*	67,4*
5 años – 15 años	Múltiple – Oral 4 mg/kg	15,2*	139,1*
5 años – 15 años	Múltiple – Oral 8 mg/kg	17,6*	196,7*

Pfizer Confidential

Edad promedio 7 años	Múltiple – IV 3 mg/kg	15,5	41,6
*Indica valores en el día final			

En recién nacidos prematuros (con edad gestacional alrededor de las 28 semanas), la administración intravenosa de 6 mg/kg de fluconazol se realizó cada tercer día durante un máximo de cinco días, tiempo en el cual los recién nacidos prematuros permanecieron en la unidad de cuidados intensivos. El período de vida media promedio (horas) fue de 74 (rango: 44 - 185) en el Día 1, valor que decreció con el transcurso del tiempo hasta llegar a un promedio de 53 (rango 30 - 131) hacia el Día 7 y 47 (rango: 27 - 68) hacia el Día 13.

El ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) fue de 271 (rango: 173 - 385) en el Día 1, el cual se incrementó hasta llegar a un promedio de 490 (rango: 292 - 734) hacia el Día 7 y decreció hasta alcanzar un promedio de 360 (rango: 167 - 566) hacia el Día 13.

El volumen de distribución (mL/kg) fue de 1183 (rango: 1070-1470) en el Día 1 y aumentó con el transcurso del tiempo hasta llegar a un promedio de 1184 (rango: 510-2130) en el Día 7 y de 1328 (rango: 1040-1680) en el Día 13.

Farmacocinética en Ancianos

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos de 65 años o mayores que recibieron una dosis oral de 50 mg de fluconazol. Diez de estos pacientes estaban recibiendo en forma concomitante diuréticos. El C_{max} era de $1.54 \mu\text{g}/\text{mL}$ y ocurría a las 1.3 horas después de la dosis. El ABC promedio era de $76.4 \pm 20.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y el promedio de vida media terminal era de 46.2 horas. Estos valores en los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos reportados en voluntarios masculinos más jóvenes. La coadministración de diuréticos no alteró significativamente los valores del ABC y C_{max} . Adicionalmente, la depuración de creatinina ($74 \text{ mL}/\text{min}$), el porcentaje de fármaco inalterado recuperado en la orina (0-24 horas, 22%) y la depuración renal de fluconazol ($0.124 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$) para los pacientes de edad avanzada eran generalmente menores que la de los voluntarios más jóvenes. Por lo tanto, la alteración de la disposición del fluconazol en los pacientes de edad avanzada pareciese estar relacionada con la reducción de la función renal de este grupo. Una gráfica de la vida media de eliminación terminal de cada sujeto versus la depuración de creatinina comparada a la curva de vida media prevista – depuración de creatinina derivada de sujetos normales y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal indicó que 21 de 22 sujetos se encontraban dentro del límite de confianza del 95% de la curva esperada de vida media para la– depuración de creatinina. Estos resultados son consistentes con la hipótesis que se observan valores mayores en los parámetros farmacocinéticos en los sujetos de edad avanzada, comparados a los hombres jóvenes voluntarios, esto como resultado de la disminución de la función del riñón que se espera en los sujetos de edad avanzada.

5.3 Información sobre seguridad en estudios preclínicos

Carcinogénesis

El fluconazol no presentó evidencias de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratadas oralmente durante 24 meses a dosis de 2.5, 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente, 2 - 7 veces la dosis recomendada para humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día, exhibieron un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis

Los resultados de las pruebas de mutagenicidad realizadas con base en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* y con base en el sistema de linfoma de ratón L5178Y fueron negativos para el fluconazol,

Pfizer Confidential

con o sin activación metabólica. Los estudios citogenéticos realizados in vivo (células de la médula ósea de murinos, luego de administración oral de fluconazol) y los realizados in vitro (exposición de linfocitos humanos a 1000 µg/mL de fluconazol) no revelaron evidencias de mutaciones cromosómicas.

Efectos sobre la Fertilidad

El fluconazol no afectó la fertilidad en ratas, tanto en machos como en hembras, tratadas por vía oral con dosis diarias de 5 mg/kg, 10 mg/kg o 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5 mg/kg, 25 mg/kg o 75 mg/kg, si bien se observó que la iniciación del parto ligeramente se retardó a dosis de 20 mg/kg p.o. En un estudio intravenoso perinatal en ratas a 5 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, se observó distocia y prolongación del parto en unas pocas hembras a 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la dosis humana recomendada) y a 40 mg/kg, más no a 5 mg/kg. Los trastornos en el parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de individuos nacidos muertos y en el decrecimiento de la sobrevivencia neonatal a estos niveles de dosificación. Los efectos sobre el parto en ratas son consistentes con la propiedad reductora de estrógenos específica en estas especies ocasionadas por las altas dosis de fluconazol. Tal alteración en los niveles de hormonas no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Las cápsulas de fluconazol contienen lactosa monohidratada, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio como excipientes.

6.2 Incompatibilidades

Las cápsulas de fluconazol no tienen ninguna incompatibilidad conocida.

6.3 Vida útil

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”.

6.5 Naturaleza y contenido de los envases

Externo: Caja de cartón.

Interno: Blíster de PVC/aluminio.

Presentación: Caja x 1 blíster x 2 cápsulas + inserto.

6.6 Precauciones especiales para el uso y otros manejos

Las cápsulas deberán deglutirse enteras.

Fabricado por: Wyeth Industria farmacéutica LTDA. Itapevi – Brasil

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda. Quito – Ecuador

Pfizer Confidential

LLD_Ecu_CDSv14.0_05Feb2020_CDSv15.0_19Mar2020_CDSv16.0_16Apr2020_v1.0

Pág. 18 de 19

Basado en CDS V 14 de 05Feb2020; CDS V 15 de 19Mar2020 y CDS V 16 de 16Abr2020

Título del documento del producto: Fluconazol

Versión: 16

Fecha Efectiva: 16 de abril de 2020

Reemplaza a: 03 de marzo de 2017