

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Diflucan®**  
Fluconazol  
Cápsulas  
**50 mg, 100 mg, 150 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Diflucan®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Fluconazol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Cápsulas

Cada cápsula contiene:

<i>Fluconazol</i>	50 mg	100 mg	150 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento puede llevarse a cabo antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, el tratamiento contra la infección deberá ajustarse adecuadamente.

- Criptococosis, incluyendo meningitis criptocócica e infecciones en otros sitios (por ejemplo, pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados hospederos normales, pacientes con SIDA, pacientes con trasplantes o pacientes con otras causas de inmunosupresión. En pacientes con SIDA, el fluconazol puede emplearse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída en enfermedades causadas por criptococo.
- Candidiasis sistémica, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección invasiva por *Candida*. Éstas incluyen infecciones del peritoneo, endocardio, oculares y de los aparatos pulmonar y urinario. Pueden ser tratados los pacientes con cáncer, que se encuentran en unidades de cuidados intensivos recibiendo terapia con citotóxicos o inmunosupresores, o pacientes con otros factores predisponentes a infecciones por *Candida*.
- Candidiasis de las mucosas. Estas incluyen candidiasis orofaríngea, esofágica, broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral atrófica crónica (asociada con el uso de placas dentales). Pueden ser tratados hospederos normales y pacientes con la función inmunológica comprometida. En prevención de recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.
- Candidiasis genital. Candidiasis vaginal aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios al año). Balanitis por *Candida*.
- Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, quienes están predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia con citotóxicos o radioterapia.

- f) Dermatomicosis, incluyendo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguium* (onicomicosis) e infecciones dérmicas por *Candida*.
- g) Micosis profundas endémicas en pacientes inmunocompetentes, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

### Propiedades farmacocinéticas.

Las propiedades farmacocinéticas del fluconazol son similares tanto por la vía intravenosa como por la vía oral. El fluconazol es bien absorbido por la vía oral, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90% de los niveles logrados después de la administración intravenosa. La ingesta de alimentos concomitantemente no afecta la absorción oral. En estado de ayuno, las concentraciones plasmáticas pico ocurren entre 0.5 y 1.5 horas después de la dosis, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles plasmáticos en estado estable, se alcanzan en los Días 4 a 5 con múltiples dosis de una vez al día.

La administración de una dosis inicial (en el Día 1) de dos veces la dosis diaria habitual, permite alcanzar, en el Día 2, niveles plasmáticos que se aproximan el 90% de los niveles del estado estable. El volumen aparente de distribución se aproxima al total de agua corporal. La fijación a las proteínas del plasma es baja (11%-12%).

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

En el estrato córneo, dermis-epidermis y glándulas sudoríparas, el fluconazol alcanza altas concentraciones en la piel, superiores a las concentraciones séricas. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. A dosis de 50 mg una vez al día, la concentración del fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g y 7 días después de concluir el tratamiento la concentración se mantuvo en 5.8 µg/g. A dosis de 150 mg una vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo al Día 7 fue de 23.4 µg/g y 7 días después de la segunda dosis se mantuvo en 7.1 µg/g.

Después de 4 meses de administrar una dosis de 150 mg una vez a la semana, la concentración del fluconazol en las uñas sanas fue de 4.05 µg/g y de 1.8 µg/g en uñas enfermas; y después de 6 meses de concluir el tratamiento, el fluconazol aún es detectable en las muestras de uñas.

La principal vía de excreción es la renal, apareciendo en la orina aproximadamente 80% de la dosis administrada como fármaco inalterado. La eliminación del fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No hubo evidencia de metabolitos circulantes.

La prolongada vida media de la eliminación plasmática es la base para el tratamiento de la candidiasis vaginal con una dosis única y para otras indicaciones con dosis de una vez al día o una vez a la semana.

Un estudio comparó las concentraciones en saliva y en plasma de una dosis de fluconazol de 100 mg administrada en cápsula o en suspensión oral, enjuagando y manteniendo en la boca durante 2 minutos y posteriormente siendo deglutida. Después de 5 minutos de la administración de la suspensión oral, se observó la máxima concentración de fluconazol en la saliva y fue 182 veces mayor que la concentración máxima alcanzada, en la saliva, después de 4 horas de la administración de la cápsula. Aproximadamente 4 horas después, las concentraciones de fluconazol en saliva fueron similares. El promedio del ABC (0-96) en saliva fue significativamente mayor con la suspensión que con la cápsula. No hubo diferencia significativa en la velocidad de eliminación de la saliva o en los parámetros farmacocinéticos plasmáticos con las 2 formulaciones.

En un estudio farmacocinético realizado en 10 mujeres en periodo 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 a las 5.2 horas después de la dosis.

#### Farmacocinética en niños.

En los niños, se han reportado los siguientes resultados farmacocinéticos como se presentan en la Tabla 1:

<b>Tabla 1: Datos Farmacocinéticos en Niños</b>			
<b>Edad estudiada</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Vida media (horas)</b>	<b>ABC (µg•h/mL)</b>
11 días – 11 meses	Dosis única – IV 3 mg/kg	23.0	110.1
9 meses – 13 años	Dosis única – Oral 2 mg/kg	25.0	94.7
9 meses – 13 años	Dosis única – Oral 8 mg/kg	19.5	362.5
5 años – 15 años	Dosis múltiples – IV 2 mg/kg	17.4*	67.4*
5 años – 15 años	Dosis múltiples – IV 4 mg/kg	15.2*	139.1*
5 años – 15 años	Dosis múltiples – IV 8 mg/kg	17.6*	196.7*
7 años promedio	Dosis múltiples – Oral 3 mg/kg	15.5	41.6
*Último día			

En recién nacidos prematuros (edad gestacional alrededor de 28 semanas), se administró fluconazol por vía intravenosa en dosis de 6 mg/kg cada tercer día, durante un máximo de 5 dosis, mientras éstos se encontraban en la unidad de terapia intensiva. El promedio de la vida media (horas) fue de 74 (rango de 44-185) durante el Día 1, la cual disminuyó con el tiempo a un promedio de 53 (rango de 30-131) en el Día 7 y a 47 (rango de 27-68) en el Día 13.

El ABC (µg•h/mL) fue de 271 (rango de 173-385) en el Día 1, la cual aumentó a un promedio de 490 (rango de 292-734) en el Día 7 y disminuyó a un promedio de 360 (rango de 167-566) en el Día 13.

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

#### Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos, de 65 o más años de edad, que recibieron fluconazol en una dosis oral única de 50 mg. Diez de estos pacientes recibían simultáneamente diuréticos. El valor de la  $C_{max}$  fue de 1.54 µg/mL y ocurrió 1.3 horas después de la dosis. La media del valor del ABC fue de  $76.4 \pm 20.3$  µg•h/mL y el promedio de la vida media terminal fue de 46.2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más elevados que los valores análogos reportados en voluntarios varones jóvenes normales. La coadministración de diuréticos no alteró de manera significativa los valores del ABC o de la  $C_{max}$ . Adicionalmente, las estimaciones de la depuración de creatinina (74 mL/min), los porcentajes de fármaco recuperado inalterado en la orina (0-24 horas, 22%) y la eliminación renal de fluconazol (0.124 mL/min/kg) para los pacientes de edad avanzada, fueron generalmente más bajos que los de los voluntarios más jóvenes. Por consiguiente, aparentemente la alteración de la disposición de fluconazol en los pacientes de edad avanzada se relaciona con la característica del funcionamiento renal disminuido de este grupo. Una gráfica de la vida media de eliminación terminal de cada sujeto contra la eliminación de creatinina comparada a la curva de la vida media de eliminación pronosticada de creatinina de sujetos normales y sujetos con diversos grados de insuficiencia renal, indicó que 21 de 22 sujetos clasificaron dentro del 95% del límite de confianza de las curvas de la vida media pronosticada de eliminación de creatinina. Estos resultados son congruentes con la hipótesis de que los valores más altos de los parámetros farmacocinéticos observados en los sujetos de edad avanzada en comparación a

voluntarios varones jóvenes normales se deben al funcionamiento renal disminuido que es de esperarse en los sujetos de edad avanzada.

### Propiedades Farmacodinámicas.

Grupo fármaco-terapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados triazol, ATC código J02AC01.

#### Mecanismo de Acción

El fluconazol, un agente antimicótico triazol, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de los esteroides micóticos. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la desmetilación del 14-alfa-lanosterol mediada por el citocromo P-450 fúngico, una etapa esencial en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se correlaciona con la subsecuente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica del fluconazol. Se ha demostrado que el fluconazol es más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para varios sistemas enzimáticos de citocromo P-450 mamífero.

El fluconazol es altamente específico para las enzimas dependientes del citocromo P-450 fúngico. Se ha demostrado que la administración de 50 mg diarios de fluconazol por hasta 28 días no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en los hombres ni las concentraciones de esteroides en las mujeres en edad reproductiva. La dosis de 200 mg a 400 mg diarios de fluconazol no afecta de forma significativa a nivel clínico los niveles de esteroides endógenos ni la respuesta estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH por sus siglas en inglés) en voluntarios sanos del sexo masculino. Los estudios de interacción con antipirina indicaron que las dosis únicas o múltiples de 50 mg de fluconazol no afectan el metabolismo del mismo.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

En estudios con animales, existe una correlación entre los valores de la concentración inhibidora mínima (CIM) y la eficacia frente a la micosis experimental causada por especies de *Candida*. En estudios clínicos, se observa una relación casi lineal de 1:1 entre el ABC y la dosis de fluconazol. Existe también una relación directa, aunque imperfecta, entre el ABC o la dosis y una respuesta clínica satisfactoria de la candidiasis oral y, en menor grado, del tratamiento de la candidemia. De forma similar, la cura es menos probable para las infecciones causadas por cepas con una CIM de fluconazol más alta.

#### Microbiología

*In vitro*, el fluconazol muestra una actividad antifúngica contra las especies comunes a nivel clínico de *Candida* (incluidos *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra una susceptibilidad reducida al fluconazol, mientras que *C. krusei* es intrínsecamente resistente al fluconazol. Las CIM y el valor de corte epidemiológico EUCAST (ECOFF) de fluconazol para *C. guilliermondii* son más altos que para *C. albicans*. Las especies *C. auris* más recientes tienden a ser relativamente resistentes al fluconazol.

El fluconazol también exhibe actividad *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* y en los hongos endémicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

El fluconazol administrado tanto por vía oral como intravenosa ha mostrado ser activo en una variedad de infecciones micóticas en modelos animales. Se ha demostrado actividad en contra de micosis oportunistas, tales como infecciones causadas por *Candida spp*, incluyendo candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos; contra *C. neoformans*, incluyendo infecciones intracraneales; igualmente contra *Microsporium spp*; y *Trichophyton spp*. También se ha demostrado que el fluconazol es activo en micosis endémicas en modelos animales, incluyendo las causadas por *Blastomyces dermatitidis*; las causadas por *Coccidioides immitis*, incluyendo infecciones intracraneales; así como aquellas producidas por *Histoplasma capsulatum*, tanto en animales normales como inmunosuprimidos.

## Mecanismos de Resistencia

En especies de *Candida* generalmente susceptibles, el mecanismo de resistencia más común involucra las enzimas objetivo de los azoles, que son responsables de la biosíntesis del ergosterol. Las mutaciones puntuales en la codificación del gen (*ERG11*) de la enzima objetivo provoca un objetivo alterado con una afinidad disminuida por los azoles. La sobreexpresión de los resultados del *ERG11* generan una producción de altas concentraciones de la enzima objetivo, y crea la necesidad de concentraciones intracelulares del medicamento más altas para inhibir todas las moléculas de enzima en la célula.

El segundo mecanismo importante de resistencia al medicamento involucra el eflujo activo del fluconazol fuera de la célula a través de la activación de dos tipos de transportadores de eflujo de varios medicamentos: los facilitadores importantes (codificados por los genes resistentes a múltiples medicamentos [MDR por sus siglas en inglés]) y aquellos de la superfamilia de transportadores ATP (codificados por genes de resistencia del medicamento a *candida* [CDR por sus siglas de inglés]). La regulación por incremento del gen *MDR* causa la resistencia al fluconazol, mientras que la regulación por incremento de los genes *CDR* puede causar la resistencia a varios azoles.

Generalmente, la resistencia en *Candida glabrata* incluye la regulación por incremento de los genes *CDR*, lo cual provoca una resistencia a varios azoles.

Han habido reportes de sobreinfección con algunas especies de *Candida* distintas a *C. albicans*, las cuales tienen susceptibilidad reducida (*C. glabrata*) o resistencia al fluconazol (como *C. krusei*, *C. auris*). Estas infecciones pueden requerir de un tratamiento antimicótico alternativo.

## Puntos de Corte

### **Información de Referencia del EUCAST**

Con base en los análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), la susceptibilidad *in vitro* y la respuesta clínica, el EUCAST AFST (Subcomité de Análisis de Susceptibilidad Antifúngica del Comité Europeo de Análisis de la Susceptibilidad Antimicrobiana por sus siglas en inglés) ha determinado puntos de corte para el fluconazol para las especies de *Candida* (documento de justificación sobre fluconazol del EUCAST; Comité Europeo de Análisis de la Susceptibilidad Antimicrobiana, Agentes Antifúngicos, tablas de puntos de corte para la interpretación de las CIM). Estos se dividieron en puntos de corte no relacionados con las especies, los que se determinaron principalmente con base en los datos PK/PD y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas, y puntos de corte relacionados con las especies para las especies asociadas más frecuentemente a las infecciones humanas. Estos puntos de corte se presentan a continuación en la siguiente tabla:

Antifúngico	Puntos de corte relacionados con especies (S≤/R>) en mg/L						Puntos de corte no relacionados con especies <sup>A</sup> S≤/R> en mg/L
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	2/4	0.001/16*	--	2/4	2/4	2/4

S=susceptibilidad, R=resistente

A=los puntos de corte no relacionados con especies se determinaron principalmente con base en los datos PK/PD y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Se utilizan solamente para organismos que no cuentan con puntos de corte específicos.

--=no se recomienda el análisis de susceptibilidad, ya que las especies son un mal objetivo de tratamiento con el medicamento.

\*= Toda la *C. glabrata* está en la categoría I. Las CIM contra *C. glabrata* deben interpretarse como resistentes cuando están por encima de 16 mg/L. La categoría susceptible (≤0.001 mg/L) es simplemente para evitar una clasificación errónea de las cepas "I" como cepas "S". I - Exposición aumentada, susceptible: un microorganismo se clasifica como exposición aumentada, susceptible cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente aumenta al ajustar el régimen de dosificación o por su concentración en el sitio de la infección.

### **Información de Referencia del CLSI**

Los puntos de corte de susceptibilidad para fluconazol reconocidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) se indican en la tabla a continuación.

Especies de <i>Candida</i>	Puntos de corte del CIM y categorías interpretativas (mg/L)		
	Susceptibilidad (S)	SDD <sup>a</sup>	Resistente (R)
<i>C. albicans</i>	≤2	4	≥8
<i>C. glabrata</i> <sup>b</sup>	-	≤32	≥64
<i>C. krusei</i> <sup>c</sup>	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	≥8
<i>C. tropicalis</i>	≤2	4	≥8

<sup>a</sup> Susceptible dosis-dependiente: la susceptibilidad depende de alcanzar el máximo nivel en sangre posible. Para fluconazol, pueden ser necesarias dosis superiores a la dosis estándar (6 mg/kg/día) en adultos con función renal y hábito corporal normales.

<sup>b</sup> Para el fluconazol, estas pautas se basan en una amplia experiencia con infecciones invasivas y de las mucosas debidas a *Candida* spp. Cuando un aislado se identifica como *C. glabrata* y la CIM es ≤32 mg/L, debe determinarse si el fluconazol es apropiado en el contexto clínico específico. Si es así, los pacientes deben recibir un régimen de dosis máxima de fluconazol. Puede resultar útil la consulta de un experto sobre la selección de un régimen de dosis máxima.

<sup>c</sup> Se supone que los aislados de *C. krusei* son intrínsecamente resistentes al fluconazol, por lo que sus CIM no deben interpretarse utilizando esta escala.

### **Información de Referencia de la FDA**

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) de Estados Unidos acepta los puntos de corte S y R del CLSI; sin embargo, no reconoce el término "SDD" y reporta estos valores como "intermedio" (I) (<https://www.fda.gov/STIC>).

## 6. CONTRAINDICACIONES

El fluconazol no debe usarse en pacientes con sensibilidad conocida al fármaco, a alguno de los ingredientes inertes o a compuestos azoles relacionados.

La administración concomitante con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples de 400 mg/día o más, de acuerdo con los resultados de un estudio de interacción a dosis múltiples. La administración concomitante con otros fármacos 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 pacientes que reciben fluconazol (Ver sección **Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género**).

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

Se debe evitar el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas graves o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Se deben considerar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres en edad fértil las cuales deben continuarse durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final (ver sección **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia**).

El fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

El fluconazol ha sido asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo desenlaces fatales, principalmente en pacientes con padecimientos médicos subyacentes graves. En casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol, no se ha observado una relación obvia con la dosis diaria total, la duración de la terapia, género o edad del paciente. Generalmente, al discontinuar la terapia con fluconazol, la hepatotoxicidad ha sido reversible. En pacientes que tienen pruebas de función hepática anormales, se deben realizar pruebas para el monitoreo de mayor daño hepático que pudiera desarrollarse durante el tratamiento con fluconazol. El fluconazol debe discontinuarse si el paciente desarrolla síntomas o señales clínicas consistentes con enfermedad hepática que puedan atribuirse al fluconazol.

Durante el tratamiento con fluconazol, los pacientes rara vez han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han reportado reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Los pacientes con SIDA están más propensos a desarrollar reacciones cutáneas graves a muchos fármacos. Si una erupción cutánea, atribuible al fluconazol, se desarrolla en un paciente con una infección micótica superficial, el tratamiento con fluconazol debe ser discontinuado. Si pacientes con infecciones micóticas sistémicas/invasivas desarrollan eritemas cutáneos, se les debe monitorear estrechamente y la administración del fluconazol debe discontinuarse si se desarrollan lesiones bulosas o eritema multiforme.

Deberá vigilarse estrechamente la coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg/día con terfenadina (ver secciones **Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Como ocurre con otros azoles, existen reportes de casos raros de anafilaxia.

Algunos azoles, incluyendo el fluconazol, se han asociado con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición de los canales de potasio de corriente rectificadora ( $I_{Kr}$ ). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede ampliar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**). Durante la vigilancia post-comercialización, existen reportes de casos muy raros de prolongación del QT y Torsade de Pointes en pacientes que recibían fluconazol. Estos informes incluían, pacientes gravemente enfermos con múltiples

factores de confusión de riesgo, tales como enfermedad cardíaca estructural, anomalías electrolíticas y medicamentos concomitantes que posiblemente hayan contribuido al problema. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y Torsade de Pointes.

Debe tenerse precaución en la administración de fluconazol a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.

El fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal. (Ver sección **Dosis y vía de administración**).

El fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. A su vez, 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 **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

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.

### Candidiasis

Estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Estas suelen ser resistentes (p. ej., *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una susceptibilidad reducida al fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecciones pueden requerir una terapia antimicótica alternativa secundaria al fracaso del tratamiento. Por tanto, se aconseja a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de resistencia en varias especies de *Candida* al fluconazol (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Las cápsulas de Diflucan contienen lactosa y no deben administrarse en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

Al conducir o utilizar maquinaria se debe tomar en cuenta que, ocasionalmente, pueden presentarse mareos o convulsiones.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Uso durante el Embarazo**

Se debe evitar el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas graves o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Se deben considerar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres en edad fértil las cuales deben continuarse durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final.

Se han notificado 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 anomalías congénitas múltiples en lactantes cuyas madres estuvieron en tratamiento por tres meses o más con fluconazol a dosis altas (400 mg/día a 800 mg/día) para coccidioidomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no es clara. En animales, se

han observado efectos adversos sobre el feto, asociados a la toxicidad materna, sólo cuando se han administrado dosis altas. A dosis de 5 mg/kg o 10 mg/kg no se presentaron efectos fetales; a dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg y dosis mayores se presentó un incremento en las variaciones anatómicas (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retrasos en la osificación. En ratas, dosis entre 80 mg/Kg (aproximadamente 20-60 veces la dosis humana recomendada) a 320 mg/Kg incrementaron la embrioletalidad y las anomalías fetales, incluyendo costillas onduladas, paladar hendido y anomalías en la osificación craneofacial. Estos efectos están relacionados con la inhibición de la síntesis de estrógeno en ratas y pueden ser el resultado de los efectos conocidos por la baja producción de estrógeno durante el embarazo, organogénesis y parto.

Se han publicado casos que describen un patrón distintivo y poco común de defectos congénitos entre los neonatos cuyas madres recibieron dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol durante la mayor parte o durante todo el primer trimestre del embarazo. Las características que se observan en estos neonatos incluyen: Braquicefalia, facies anormal, desarrollo anormal del cráneo, paladar hendido, encorvamiento de los fémures, costillas delgadas y huesos largos, artrogriposis y enfermedad cardíaca congénita.

### Uso durante la Lactancia

El fluconazol se encuentra en la leche materna humana en concentraciones similares a las concentraciones plasmáticas, (ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**). 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.

## 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Por lo general el fluconazol es bien tolerado.

### Resumen del perfil de seguridad

Se han reportado reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con fluconazol (ver sección Precauciones generales).

En algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedades subyacentes graves como el SIDA y el cáncer, se han observado cambios en los resultados de las pruebas de función renal y hematológicas y anomalías hepáticas (Ver sección **Precauciones generales**) durante el tratamiento con fluconazol y agentes comparativos, pero la importancia clínica y su relación con el tratamiento permanece incierto.

Se han observado e informado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles) son:

Clasificación de sistemas orgánicos	Frecuencia	Efectos Indeseables
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Raro	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Anafilaxia, angioedema
Trastornos del metabolismo y nutrición	Raro	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco común	Insomnio, somnolencia
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
	Poco común	Convulsiones, mareos, parestesias, alteraciones del gusto
	Raro	Temblores
Trastornos del oído y del laberinto	Poco común	Vértigo
Trastornos cardíacos	Raro	Torsade de Pointes, prolongación de QT
Trastornos gastrointestinales	Común	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito
	Poco Común	Dispepsia, flatulencia, boca seca
Trastornos hepatobiliares	Común	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Poco Común	Colestasis, ictericia, aumento de la bilirrubina
	Raro	Toxicidad hepática, incluyendo casos raros de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción cutánea
	Poco Común	Prurito, urticaria, aumento de sudoración, erupción causada por el fármaco <sup>a</sup>
	Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, dermatitis exfoliativa, edema facial, alopecia
	Desconocido	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos músculo-esqueléticos, y del tejido conectivo	Poco común	Mialgia
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Poco común	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre.

<sup>a</sup>Incluido el eritema pigmentado fijo por medicamentos

Población pediátrica:

El patrón de incidencias de eventos adversos y alteraciones de laboratorio registradas durante los estudios clínicos pediátricos son comparables a los observados en adultos.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

***El uso concomitante con los siguientes fármacos está contraindicado:***

Cisaprida: Se han producido informes de eventos cardíacos incluyendo Torsade de Pointes en pacientes a quienes se les administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que el tratamiento concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y 20 mg de cisaprida cuatro veces al día 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 **Contraindicaciones**).

Terfenadina: Debido a la aparición de arritmias secundarias cardíacas graves por la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina, se han llevado 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 significativamente los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o mayores con terfenadina está contraindicado (Ver Sección **Contraindicaciones**). La administración conjunta de fluconazol en dosis menores que 400 mg/día con terfenadina debe ser monitoreado cuidadosamente.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El incremento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conducir a la prolongación del QT y con poca frecuencia Torsade de Pointes. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada (Ver sección **Contraindicaciones**).

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

Quinidina: Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede producir la inhibición del metabolismo de la quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y con raros casos de Torsade de Pointes. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada. (Ver sección **Contraindicaciones**).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes) y en consecuencia muerte cardíaca súbita. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada (Ver sección **Contraindicaciones**).

***El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos debe evitarse o 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).

**Lemborexant:** La administración concomitante del fluconazol aumentó en aproximadamente 1.6 a 4.2 veces la  $C_{max}$  y el ABC de lemborexant, y por tanto se prevé aumente el riesgo de reacciones adversas como somnolencia. Se debe evitar el uso concomitante de lemborexant.

**El uso concomitante de los siguientes fármacos 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 necesitar un cambio en el régimen de dosificación del fluconazol en sujetos que reciben diuréticos simultáneamente.

**Rifampicina:** La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una disminución del 25% del área bajo la curva de concentración contra 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 fármacos.**

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. Adicionalmente, a las interacciones observadas o documentadas que se mencionan a continuación, existe el riesgo de que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 si se administran conjuntamente con fluconazol. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilizan estas combinaciones y los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. El efecto inhibitorio de la enzima por el fluconazol persiste de 4 a 5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol, debido a la larga vida media de fluconazol (ver sección **Contraindicaciones**).

**Abrocitinib:** El fluconazol (inhibidor de CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentó la exposición de la fracción activa de abrocitinib en un 155%. Si se administra junto con fluconazol, ajuste la dosis de abrocitinib como se indica en la información para prescribir de abrocitinib.

**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 dosis 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 simultánea de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos mostró los siguientes resultados: Un pequeño efecto aditivo antimicótico en la infección sistémica con *Candida albicans*, ninguna interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans* y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. La importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios es desconocida.

**Anticoagulantes:** En un estudio de interacción, se encontró que en varones sanos el fluconazol elevó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina. Como con otros antimicóticos tipo azoles, en la experiencia post-comercialización, se han reportado sangrados (contusiones, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena) asociados con elevación de los tiempos de protrombina en pacientes que recibían fluconazol concomitantemente con warfarina. Debe vigilarse cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes del tipo de la cumarina o indanediona. Se puede necesitar ajuste de la dosis de estos anticoagulantes.

Azitromicina: En un estudio clínico abierto, aleatorizado, cruzado de 3 vías en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una dosis oral única de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una dosis oral única de 800 mg de fluconazol al igual que los efectos de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No se apreció interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Benzodiazepinas (de corta duración): Después de la administración oral de midazolam, el fluconazol produjo elevaciones substanciales en las concentraciones de midazolam y los efectos psicomotores. Este efecto de midazolam aparece más pronunciado después de la administración de fluconazol por vía oral que por vía intravenosa. Cuando sea necesaria la terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que están en tratamiento con fluconazol, debe considerarse reducir la dosificación de la benzodiazepina y monitorear adecuadamente a los pacientes.

El fluconazol incrementa el ABC de triazolam (dosis única) aproximadamente un 50%, una  $C_{max}$  de 20% a 32% y un aumento de la  $t_{1/2}$  de 25 % a 50 % causado por la inhibición del metabolismo del triazolam. Se requiere de ajuste de la dosis del 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 desarrollar toxicidad de la carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de la carbamazepina en función de las mediciones de la concentración y/o su efecto.

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

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

Ciclosporina: El fluconazol aumenta significativamente la concentración y el ABC de la ciclosporina. Esta combinación se puede usar reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Ciclofosfamida: La terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol da lugar a un aumento de la bilirrubina y creatinina sérica. La combinación puede ser usada mientras se tenga en cuenta el riesgo del aumento de la bilirrubina y 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 HMG-CoA: El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta (dosis-dependiente) cuando el fluconazol se administra conjuntamente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como la fluvastatina (disminuye el metabolismo hepático de la estatina). Si se necesita la terapia concomitante, el paciente se deberá someter a vigilancia para detectar síntomas de miopatía y rhabdomiólisis y se deberá vigilar la creatinina cinasa. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la creatinina cinasa o se diagnostica o sospecha miopatía/rhabdomiólisis. Pueden ser necesarias dosis más bajas de inhibidores de la reductasa HMG-CoA como se indica en la información para prescribir de estatinas.

Ibrutinib: Los inhibidores moderados de 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 para prescribir de ibrutinib y proporcione un estrecho monitoreo clínico.

Ivacaftor (solo o combinado con medicamentos de la misma clase terapéutica): La coadministración con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y la exposición a hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1.9 veces. Es necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor (solo o combinado) como se indica en la información para prescribir de ivacaftor (solo o combinado).

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

Lurasidona: Los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lurasidona. Si no se puede evitar el uso concomitante, reduzca la dosis de lurasidona como se indica en la información para prescribir de lurasidona.

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  $C_{max}$  y el ABC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con fluconazol comparado con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la  $C_{max}$  y el ABC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró conjuntamente 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 medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son metabolizados por el CYP2C9 (p.ej. 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 dosis 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 farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado utilizando múltiples dosis de fluconazol. No se observaron efectos relevantes sobre el nivel de hormonas en el estudio de 50 mg de fluconazol, mientras que a 200 mg al día, el ABC del etinil estradiol y levonorgestrel se incrementaron 40% y 24%, respectivamente. Así, el uso de dosis múltiples de fluconazol a estas dosis es poco probable que tenga un efecto sobre la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Fenitoína: El fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la coadministración, la concentración sérica de los niveles de fenitoína debe ser monitoreada con el fin de evitar la toxicidad de la fenitoína.

Prednisona: Hubo un caso de un paciente trasplantado de hígado tratado con prednisona desarrolló insuficiencia aguda suprarrenal, cuando se interrumpió el tratamiento con fluconazol que había sido administrado por un período de 3 meses. La suspensión de fluconazol, presumiblemente causó una mayor actividad del CYP3A4 lo que dio lugar a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en

tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente sobre insuficiencia suprarrenal cuando se interrumpe el fluconazol.

Rifabutina: Existen reportes de interacción por la administración concomitante de fluconazol y rifabutina, con elevación de los niveles séricos de rifabutina en un 80 %. Existen reportes de uveítis en pacientes a quienes se les administró concomitantemente fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciben rifabutina y fluconazol concomitantemente deben ser monitoreados cuidadosamente.

Saquinavir: El fluconazol aumenta el ABC del saquinavir por aproximadamente 50%, la  $C_{max}$  en 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-glicoproteína. 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-glicoproteína. Esta combinación se puede usar haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo de la medición de efecto y/o concentración.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que el fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilureas orales administradas de forma concomitante (por ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda el monitoreo frecuente de la glucosa en sangre y la reducción adecuada de la dosis de 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 administra intravenosamente. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosis 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 por 14 días dio por resultado una reducción de 18% en la media del índice de eliminación plasmática de teofilina. Los pacientes que reciben teofilina en una dosis alta o que de alguna otra manera están bajo riesgo incrementado de toxicidad por teofilina deben ser observados en cuanto a señales de toxicidad de teofilina mientras reciben fluconazol y en caso de que se desarrollen signos de toxicidad modificar el tratamiento apropiadamente.

Tofacitinib: Aumenta la exposición de tofacitinib cuando se administra concomitantemente con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 como el CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Puede ser necesario el ajuste de la dosis de tofacitinib.

Tolvaptán: La exposición al tolvaptán aumenta significativamente (200% en ABC; 80% en  $C_{max}$ ) cuando tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, se administra conjuntamente con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4, con riesgo de un aumento significativo en los efectos adversos, particularmente diuresis significativa, deshidratación y fallo renal agudo. 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 (por ej., vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, que es posiblemente debida a un efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Vitamina A: Basado en un reporte de caso de un paciente que recibía terapia combinada con todos los ácidos trans-retinoides (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se presentaron efectos indeseables relacionados del sistema nervioso central (SNC) en forma de pseudo-tumor cerebral, el cual desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de reacciones adversas relacionadas del SNC.

Voriconazol (Inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante un día, después 200 mg cada 12 horas durante 2.5 días) y fluconazol oral (400 mg el Día 1 y después 200 mg cada 24 horas durante 4 días) en 8 sujetos sanos de sexo masculino provocó un aumento de la  $C_{max}$  y el  $ABC\tau$  de voriconazol en un promedio de 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio clínico de seguimiento que incluyó 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción de la dosificación y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol no eliminaron ni disminuyeron este efecto. No se recomienda la administración concomitante de voriconazol y fluconazol con ninguna dosis.

Zidovudina: El fluconazol aumenta la  $C_{max}$  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 fluconazol. En los pacientes que reciban esta combinación deberá de monitorearse el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Los estudios de interacción han demostrado que al administrar concomitantemente fluconazol oral con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de irradiación corporal total por trasplante de médula ósea, la absorción de fluconazol no sufre deterioro clínico significativo.

Los médicos deben estar conscientes de que no se han conducido estudios de interacción farmacológica con otros medicamentos, pero que dichas interacciones pueden ocurrir.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

- Pruebas de Función Hepática: Elevación de la fosfatasa alcalina, bilirrubina, TGO y TGP.
- Biometría Hemática: Leucopenia incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.
- Química Sanguínea y Electrolitos: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.
- Electrocardiograma: Ocasionalmente prolongación del QT, Torsade de Pointes (Ver sección **Precauciones generales**).

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

### Carcinogénesis

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratadas por vía oral durante 24 meses con dosis de 2.5, 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día mostraron un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares.

### Mutagénesis

Las pruebas de fluconazol, con o sin activación metabólica, se encontraron negativas en las pruebas de mutagenicidad en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* y en el sistema L5178Y de linfoma de ratón. Los estudios citogenéticos *in vivo* (después de la administración oral de fluconazol a células de médula ósea de murinos) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a 1000 µg/mL) no presentaron evidencia de mutaciones cromosómicas.

### Alteraciones sobre la fertilidad

El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra tratadas oralmente 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, aunque el inicio del trabajo de parto sufrió un ligero retraso con la administración oral de 20 mg/kg. En un estudio perinatal con dosis intravenosas, en ratas, de 5 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, se observó distocia y prolongación del trabajo de parto en unas cuantas hembras a la dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la

dosis recomendada en humanos) y 40 mg/kg, pero no a la de 5 mg/kg. Las alteraciones en el parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías muertas y la reducción de la supervivencia neonatal a estas dosis. Los efectos sobre el trabajo de parto en ratas son congruentes con la propiedad específica de la especie de reducción de estrógenos producida por dosis altas de fluconazol. En mujeres tratadas con fluconazol no se ha observado tal cambio hormonal (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacodinámicas**).

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria de fluconazol debe basarse en la naturaleza y gravedad de la infección micótica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde a tratamientos con dosis únicas. Para aquellas infecciones que requieran dosis múltiples, el tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección micótica ha sido controlada. Un período de tratamiento inadecuado puede causar recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA, con meningitis criptocócica o con candidiasis orofaríngea recurrente, comúnmente requieren una terapia de mantenimiento para prevenir recaídas.

**La dosis diaria de Fluconazol es la misma para administración oral e intravenosa debido a que la absorción oral es rápida y casi completa.**

#### Uso en adultos

- a) Para meningitis criptocócica e infecciones por criptococo en otros sitios, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, continuando con 200 mg a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento para infecciones por criptococo dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero generalmente para la meningitis criptocócica el tratamiento es de al menos 6 a 8 semanas.

Para la prevención de recaídas de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después de que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, el fluconazol puede ser administrado indefinidamente a una dosis de 200 mg al día.

- b) Para candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones invasoras por *Candida*, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, continuando con 200 mg al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg al día. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.
- c) Para candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 mg a 100 mg una vez al día durante 7 a 14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por períodos mayores en pacientes con función inmunológica severamente comprometida. Para la candidiasis oral atrófica, asociada con placas dentales, la dosis habitual es 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada concomitantemente con medidas antisépticas específicas para la placa dental.

Para otras infecciones de las mucosas por *Candida*, a excepción de la candidiasis vaginal (ver a continuación) (por ejemplo: Esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.), generalmente, la dosis efectiva es de 50 mg a 100 mg al día, administrados durante 14 a 30 días.

Para la prevención de recaídas en candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de recibir un tratamiento primario completo, el fluconazol puede administrarse en dosis de 150 mg una vez a la semana.

- d) Para el tratamiento de la candidiasis vaginal, el fluconazol debe administrarse en una dosis única de 150 mg.

Puede emplearse una dosis de 150 mg una vez al mes para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente. La duración del tratamiento debe ser individual, pero en intervalos de 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.

Para balanitis por *Candida*, el fluconazol debe administrarse en una sola dosis de 150 mg.

- e) Basados en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones micóticas, la dosis recomendada de fluconazol para la prevención de candidiasis es de 50 mg a 400 mg diarios. Para pacientes con un alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, pacientes en los cuales se prevé la presencia de neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg. La administración de fluconazol debe iniciarse varios días antes de que se presente la neutropenia y continuar durante 7 días una vez que la cuenta de neutrófilos se incremente por arriba de 1000 células/mm<sup>3</sup>.
- f) Para infecciones dérmicas, incluyendo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris* e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día. Normalmente, la duración del tratamiento es de 2 a 4 semanas, aunque en *Tinea pedis* es de hasta 6 semanas.

Para *Tinea versicolor* la dosis recomendada es de 300 mg una vez a la semana durante 2 semanas; en algunos pacientes puede necesitarse una tercera dosis semanal de 300 mg, mientras que en otros, puede ser suficiente una dosis de 300 mg a 400 mg. Un régimen de dosificación alternativo es de 50 mg una vez al día durante 2 a 4 semanas.

Para *Tinea unguium* la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada sea reemplazada (desarrollándose uña no infectada). Normalmente, el crecimiento de las uñas de las manos y de los pies, requiere de 3 a 6 meses y de 6-12 meses, respectivamente. Sin embargo, el crecimiento promedio puede variar considerablemente dependiendo del individuo y de la edad. Después de un tratamiento exitoso de infecciones crónicas a largo plazo, ocasionalmente las uñas permanecen desfiguradas.

- g) Para micosis profundas endémicas, se pueden requerir dosis de 200 mg a 400 mg al día hasta por 2 años. La duración del tratamiento debe ser individual, pero en intervalos de 11 a 24 meses para coccidioidomicosis, de 2 a 17 meses para paracoccidioidomicosis, de 1 a 16 meses para esporotricosis y de 3 a 17 meses para histoplasmosis.

### Uso en niños

Similar a las infecciones presentadas en los adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta tanto clínica como micológica. En niños, la dosis máxima empleada no debe exceder a la indicada para los adultos. El fluconazol se administra en una sola dosis diaria.

Para candidiasis de las mucosas, la dosis recomendada de fluconazol es de 3 mg/kg/al día. Puede utilizarse una dosis inicial de 6 mg/kg el primer día, para alcanzar rápidamente los niveles de estado estable.

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica y las infecciones por criptococo, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/al día, dependiendo de la gravedad del padecimiento.

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.

En la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos, considerados de riesgo, a consecuencia de la neutropenia presentada después de recibir quimioterapia o radioterapia, la dosis debe ser de 3 mg/kg a 12 mg/kg/al día, dependiendo de la magnitud y duración de la neutropenia inducida (Ver sección **Dosis y vía de Administración - Uso en adultos**). (Para niños con insuficiencia renal, ver sección **Dosis y vía de Administración - Uso en pacientes con insuficiencia renal**).

### **Pacientes con insuficiencia hepática.**

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto, fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

### **Uso en niños de 4 semanas de edad y menores**

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. En las primeras 2 semanas de vida debe utilizarse la misma dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administrada cada 72 horas. Durante la 3ª y 4ª semana de vida, se utiliza la misma dosis administrada cada 48 horas.

### **Uso en personas de edad avanzada**

En aquellos casos donde no exista evidencia de insuficiencia renal, deben seguirse las recomendaciones de las dosis habituales. Para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 50 mL/min) el esquema de dosificación debe ajustarse como se describe a continuación.

### **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

El fluconazol es predominantemente excretado en la orina como fármaco inalterado. En pacientes (incluyendo niños) con insuficiencia renal, quienes reciben dosis múltiples de fluconazol, se debe administrar una dosis inicial de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis inicial, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación terapéutica) debe administrarse como se indica en la Tabla 2:

Tabla 2: Dosis diaria

<b>Depuración de Creatinina (mL/min)</b>	<b>Dosis Recomendada (%)</b>
> 50	100
≤ 50 (sin diálisis)	50
Hemodiálisis	100 post-hemodiálisis

Los pacientes que se someten a hemodiálisis de forma regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis; en los días que no se someten a diálisis los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con su eliminación de creatinina.

## **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Existen reportes de sobredosificación con fluconazol acompañado de alucinaciones y conducta paranoide.

En el caso de sobredosificación, puede resultar adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico, de ser necesario).

El fluconazol es en gran parte excretado en la orina y probablemente la diuresis forzada eleve la velocidad de eliminación. Una sesión de 3 horas de hemodiálisis reduce los niveles plasmáticos en aproximadamente 50%.

## **15. PRESENTACIONES**

Caja con 10 cápsulas con 50 mg. en envase de burbuja (PVC/Aluminio).  
Caja con 10 cápsulas con 100 mg. en envase de burbuja (PVC/Aluminio).  
Caja con 1 cápsula con 150 mg. en envase de burbuja (PVC/Aluminio).

## **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 30 °C.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.  
Su venta requiere receta médica.  
No se use en embarazo y lactancia.  
No se deje al alcance de los niños.  
Este medicamento puede producir mareos o convulsiones y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)  
o a la línea Pfizer al 800 401 2002.

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V.  
Km. 63 Carretera México Toluca,  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 254M89 SSA IV  
©Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera Díaz
<b>Fecha de elaboración:</b>	14Mar2022
<b>PCO que revisó y aprobó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de aprobación:</b>	31-Mar-22
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Gustavo Isidro Martínez Fuentes
<b>Fecha de Aprobación:</b>	25 Mar 2022
<b>Referencia:</b>	CDSv20.0 (9Mar22)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Modificación en la sección: 10. Interacciones medicamentosas y de otro género

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Diflucan®**  
Fluconazol  
Cápsulas  
**50 mg, 100 mg, 150 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Diflucan®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Fluconazol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Cápsulas

Cada cápsula contiene:

<i>Fluconazol</i>	50 mg	100 mg	150 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento puede llevarse a cabo antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, el tratamiento contra la infección deberá ajustarse adecuadamente.

- h) Criptococosis, incluyendo meningitis criptocócica e infecciones en otros sitios (por ejemplo, pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados hospederos normales, pacientes con SIDA, pacientes con trasplantes o pacientes con otras causas de inmunosupresión. En pacientes con SIDA, el fluconazol puede emplearse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída en enfermedades causadas por criptococo.
- i) Candidiasis sistémica, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección invasiva por *Candida*. Éstas incluyen infecciones del peritoneo, endocardio, oculares y de los aparatos pulmonar y urinario. Pueden ser tratados los pacientes con cáncer, que se encuentran en unidades de cuidados intensivos recibiendo terapia con citotóxicos o inmunosupresores, o pacientes con otros factores predisponentes a infecciones por *Candida*.
- j) Candidiasis de las mucosas. Estas incluyen candidiasis orofaríngea, esofágica, broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral atrófica crónica (asociada con el uso de placas dentales). Pueden ser tratados hospederos normales y pacientes con la función inmunológica comprometida. En prevención de recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.
- k) Candidiasis genital. Candidiasis vaginal aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios al año). Balanitis por *Candida*.
- l) Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, quienes están predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia con citotóxicos o radioterapia.

- m) Dermatomicosis, incluyendo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguium* (onicomicosis) e infecciones dérmicas por *Candida*.
- n) Micosis profundas endémicas en pacientes inmunocompetentes, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

## 5. CONTRAINDICACIONES

El fluconazol no debe usarse en pacientes con sensibilidad conocida al fármaco, a alguno de los ingredientes inertes o a compuestos azoles relacionados.

La administración concomitante con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples de 400 mg/día o más, de acuerdo con los resultados de un estudio de interacción a dosis múltiples. La administración concomitante con otros fármacos 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 pacientes que reciben fluconazol (Ver sección **Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género**).

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

Se debe evitar el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas graves o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Se deben considerar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres en edad fértil las cuales deben continuarse durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final (ver sección **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia**).

El fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

El fluconazol ha sido asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo desenlaces fatales, principalmente en pacientes con padecimientos médicos subyacentes graves. En casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol, no se ha observado una relación obvia con la dosis diaria total, la duración de la terapia, género o edad del paciente. Generalmente, al discontinuar la terapia con fluconazol, la hepatotoxicidad ha sido reversible. En pacientes que tienen pruebas de función hepática anormales, se deben realizar pruebas para el monitoreo de mayor daño hepático que pudiera desarrollarse durante el tratamiento con fluconazol. El fluconazol debe discontinuarse si el paciente desarrolla síntomas o señales clínicas consistentes con enfermedad hepática que puedan atribuirse al fluconazol.

Durante el tratamiento con fluconazol, los pacientes rara vez han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han reportado reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Los pacientes con SIDA están más propensos a desarrollar reacciones cutáneas graves a muchos fármacos. Si una erupción cutánea, atribuible al fluconazol, se desarrolla en un paciente con una infección micótica superficial, el tratamiento con fluconazol debe ser discontinuado. Si pacientes con infecciones micóticas sistémicas/invasivas desarrollan eritemas cutáneos, se les debe monitorear estrechamente y la administración del fluconazol debe discontinuarse si se desarrollan lesiones bulosas o eritema multiforme.

Deberá vigilarse estrechamente la coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg/día con terfenadina (ver secciones **Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Como ocurre con otros azoles, existen reportes de casos raros de anafilaxia.

Algunos azoles, incluyendo el fluconazol, se han asociado con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición de los canales de potasio de corriente rectificadora ( $I_{Kr}$ ). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede ampliar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**). Durante la vigilancia post-comercialización, existen reportes de casos muy raros de prolongación del QT y Torsade de Pointes en pacientes que recibían fluconazol. Estos informes incluían, pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de confusión de riesgo, tales como enfermedad cardíaca estructural, anomalías electrolíticas y medicamentos concomitantes que posiblemente hayan contribuido al problema. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y Torsade de Pointes.

Debe tenerse precaución en la administración de fluconazol a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.

El fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal. (Ver sección **Dosis y vía de administración**).

El fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. A su vez, 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 **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

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.

### Candidiasis

Estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Estas suelen ser resistentes (p. ej., *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una susceptibilidad reducida al fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecciones pueden requerir una terapia antimicótica alternativa secundaria al fracaso del tratamiento. Por tanto, se aconseja a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de resistencia en varias especies de *Candida* al fluconazol (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Las cápsulas de Diflucan contienen lactosa y no deben administrarse en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

Al conducir o utilizar maquinaria se debe tomar en cuenta que, ocasionalmente, pueden presentarse mareos o convulsiones.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Uso durante el Embarazo**

Se debe evitar el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas graves o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Se deben considerar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres en edad fértil las cuales deben continuarse durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final.

Se han notificado 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 anomalías congénitas múltiples en lactantes cuyas madres estuvieron en tratamiento por tres meses o más con fluconazol a dosis altas (400 mg/día a 800 mg/día) para coccidiodomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no es clara. En animales, se han observado efectos adversos sobre el feto, asociados a la toxicidad materna, sólo cuando se han administrado dosis altas. A dosis de 5 mg/kg o 10 mg/kg no se presentaron efectos fetales; a dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg y dosis mayores se presentó un incremento en las variaciones anatómicas (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvícula renal) y retrasos en la osificación. En ratas, dosis entre 80 mg/Kg (aproximadamente 20-60 veces la dosis humana recomendada) a 320 mg/Kg incrementaron la embriofetalidad y las anomalías fetales, incluyendo costillas onduladas, paladar hendido y anomalías en la osificación craneofacial. Estos efectos están relacionados con la inhibición de la síntesis de estrógeno en ratas y pueden ser el resultado de los efectos conocidos por la baja producción de estrógeno durante el embarazo, organogénesis y parto.

Se han publicado casos que describen un patrón distintivo y poco común de defectos congénitos entre los neonatos cuyas madres recibieron dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol durante la mayor parte o durante todo el primer trimestre del embarazo. Las características que se observan en estos neonatos incluyen: Braquicefalia, facies anormal, desarrollo anormal del cráneo, paladar hendido, encorvamiento de los fémures, costillas delgadas y huesos largos, artrogriposis y enfermedad cardíaca congénita.

### Uso durante la Lactancia

El fluconazol se encuentra en la leche materna humana en concentraciones similares a las concentraciones plasmáticas, (ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**). 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.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Por lo general el fluconazol es bien tolerado.

### Resumen del perfil de seguridad

Se han reportado reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con fluconazol (ver sección Precauciones generales).

En algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedades subyacentes graves como el SIDA y el cáncer, se han observado cambios en los resultados de las pruebas de función renal y hematológicas y anomalías hepáticas (Ver sección **Precauciones generales**) durante el tratamiento con fluconazol y agentes comparativos, pero la importancia clínica y su relación con el tratamiento permanece incierto.

Se han observado e informado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  a

<1/100); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles) son:

<b>Clasificación de sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos Indeseables</b>
<b>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</b>	Raro	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Raro	Anafilaxia, angioedema
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	Raro	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipopotasemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco común	Insomnio, somnolencia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Común	Cefalea
	Poco común	Convulsiones, mareos, parestesias, alteraciones del gusto
	Raro	Temblores
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Poco común	Vértigo
<b>Trastornos cardíacos</b>	Raro	Torsade de Pointes, prolongación de QT
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Común	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito
	Poco Común	Dispepsia, flatulencia, boca seca
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Común	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Poco Común	Colestasis, ictericia, aumento de la bilirrubina
	Raro	Toxicidad hepática, incluyendo casos raros de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Común	Erupción cutánea
	Poco Común	Prurito, urticaria, aumento de sudoración, erupción causada por el fármaco <sup>a</sup>
	Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, dermatitis exfoliativa, edema facial, alopecia
	Desconocido	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos músculo-esqueléticos, y del tejido conectivo</b>	Poco común	Mialgia

<b>Trastornos generales y de problemas del sitio de administración</b>	Poco común	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre.
--	------------	--

<sup>a</sup>Incluido el eritema pigmentado fijo por medicamentos

Población pediátrica:

El patrón de incidencias de eventos adversos y alteraciones de laboratorio registradas durante los estudios clínicos pediátricos son comparables a los observados en adultos.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

***El uso concomitante con los siguientes fármacos está contraindicado:***

Cisaprida: Se han producido informes de eventos cardíacos incluyendo Torsade de Pointes en pacientes a quienes se les administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que el tratamiento concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y 20 mg de cisaprida cuatro veces al día 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 **Contraindicaciones**).

Terfenadina: Debido a la aparición de arritmias secundarias cardíacas graves por la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina, se han llevado 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 significativamente los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o mayores con terfenadina está contraindicado (Ver Sección **Contraindicaciones**). La administración conjunta de fluconazol en dosis menores que 400 mg/día con terfenadina debe ser monitoreado cuidadosamente.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El incremento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conducir a la prolongación del QT y con poca frecuencia Torsade de Pointes. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada (Ver sección **Contraindicaciones**).

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

Quinidina: Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede producir la inhibición del metabolismo de la quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y con raros casos de Torsade de Pointes. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada. (Ver sección **Contraindicaciones**).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes) y en consecuencia muerte cardíaca súbita. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada (Ver sección **Contraindicaciones**).

***El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos debe evitarse o 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).

**Lemborexant:** La administración concomitante del fluconazol aumentó en aproximadamente 1.6 a 4.2 veces la  $C_{max}$  y el ABC de lemborexant, y por tanto se prevé aumente el riesgo de reacciones adversas como somnolencia. Se debe evitar el uso concomitante de lemborexant.

**El uso concomitante de los siguientes fármacos 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 necesitar un cambio en el régimen de dosificación del fluconazol en sujetos que reciben diuréticos simultáneamente.

**Rifampicina:** La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una disminución del 25% del área bajo la curva de concentración contra 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 fármacos.**

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. Adicionalmente, a las interacciones observadas o documentadas que se mencionan a continuación, existe el riesgo de que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 si se administran conjuntamente con fluconazol. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilizan estas combinaciones y los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. El efecto inhibitorio de la enzima por el fluconazol persiste de 4 a 5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol, debido a la larga vida media de fluconazol (ver sección **Contraindicaciones**).

**Abrocitinib:** El fluconazol (inhibidor de CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentó la exposición de la fracción activa de abrocitinib en un 155%. Si se administra junto con fluconazol, ajuste la dosis de abrocitinib como se indica en la información para prescribir de abrocitinib.

**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 dosis 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 simultánea de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos mostró los siguientes resultados: Un pequeño efecto aditivo antimicótico en la infección sistémica con *Candida albicans*, ninguna interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans* y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. La importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios es desconocida.

**Anticoagulantes:** En un estudio de interacción, se encontró que en varones sanos el fluconazol elevó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina. Como con otros antimicóticos tipo azoles, en la experiencia post-comercialización, se han reportado sangrados (contusiones, epistaxis,

sangrado gastrointestinal, hematuria y melena) asociados con elevación de los tiempos de protrombina en pacientes que recibían fluconazol concomitantemente con warfarina. Debe vigilarse cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes del tipo de la cumarina o indanediona. Se puede necesitar ajuste de la dosis de estos anticoagulantes.

Azitromicina: En un estudio clínico abierto, aleatorizado, cruzado de 3 vías en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una dosis oral única de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una dosis oral única de 800 mg de fluconazol al igual que los efectos de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No se apreció interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Benzodiazepinas (de corta duración): Después de la administración oral de midazolam, el fluconazol produjo elevaciones substanciales en las concentraciones de midazolam y los efectos psicomotores. Este efecto de midazolam aparece más pronunciado después de la administración de fluconazol por vía oral que por vía intravenosa. Cuando sea necesaria la terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que están en tratamiento con fluconazol, debe considerarse reducir la dosificación de la benzodiazepina y monitorear adecuadamente a los pacientes.

El fluconazol incrementa el ABC de triazolam (dosis única) aproximadamente un 50%, una  $C_{max}$  de 20% a 32% y un aumento de la  $t_{1/2}$  de 25 % a 50 % causado por la inhibición del metabolismo del triazolam. Se requiere de ajuste de la dosis del 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 desarrollar toxicidad de la carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de la carbamazepina en función de las mediciones de la concentración y/o su efecto.

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

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

Ciclosporina: El fluconazol aumenta significativamente la concentración y el ABC de la ciclosporina. Esta combinación se puede usar reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Ciclofosfamida: La terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol da lugar a un aumento de la bilirrubina y creatinina sérica. La combinación puede ser usada mientras se tenga en cuenta el riesgo del aumento de la bilirrubina y 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 HMG-CoA: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta (dosis-dependiente) cuando el fluconazol se administra conjuntamente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como la fluvastatina (disminuye el metabolismo hepático de la estatina). Si se necesita la terapia concomitante, el paciente se deberá someter a vigilancia para detectar síntomas de miopatía y rabdomiólisis y se deberá

vigilar la creatina cinasa. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la creatina cinasa o se diagnostica o sospecha miopatía/rabdomiólisis. Pueden ser necesarias dosis más bajas de inhibidores de la reductasa HMG-CoA como se indica en la información para prescribir de estatinas.

Ibrutinib: Los inhibidores moderados de 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 para prescribir de ibrutinib y proporcione un estrecho monitoreo clínico.

Ivacaftor (solo o combinado con medicamentos de la misma clase terapéutica): La coadministración con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y la exposición a hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1.9 veces. Es necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor (solo o combinado) como se indica en la información para prescribir de ivacaftor (solo o combinado).

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

Lurasidona: Los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lurasidona. Si no se puede evitar el uso concomitante, reduzca la dosis de lurasidona como se indica en la información para prescribir de lurasidona.

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  $C_{max}$  y el ABC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con fluconazol comparado con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la  $C_{max}$  y el ABC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró conjuntamente 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 medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son metabolizados por el CYP2C9 (p.ej. 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 dosis 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 farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado utilizando múltiples dosis de fluconazol. No se observaron efectos relevantes sobre el nivel de hormonas en el estudio de 50 mg de fluconazol, mientras que a 200 mg al día, el ABC del etinil estradiol y levonorgestrel se incrementaron 40% y 24%, respectivamente. Así, el uso de dosis múltiples de fluconazol a estas dosis es poco probable que tenga un efecto sobre la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Fenitoína: El fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la coadministración, la concentración sérica de los niveles de fenitoína debe ser monitoreada con el fin de evitar la toxicidad de la fenitoína.

Prednisona: Hubo un caso de un paciente trasplantado de hígado tratado con prednisona desarrolló insuficiencia aguda suprarrenal, cuando se interrumpió el tratamiento con fluconazol que había sido administrado por un período de 3 meses. La suspensión de fluconazol, presumiblemente causó una mayor actividad del CYP3A4 lo que dio lugar a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente sobre insuficiencia suprarrenal cuando se interrumpe el fluconazol.

Rifabutin: Existen reportes de interacción por la administración concomitante de fluconazol y rifabutin, con elevación de los niveles séricos de rifabutin en un 80 %. Existen reportes de uveítis en pacientes a quienes se les administró concomitantemente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y fluconazol concomitantemente deben ser monitoreados cuidadosamente.

Saquinavir: El fluconazol aumenta el ABC del saquinavir por aproximadamente 50%, la  $C_{max}$  en 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-glicoproteína. 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-glicoproteína. Esta combinación se puede usar haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo de la medición de efecto y/o concentración.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que el fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilureas orales administradas de forma concomitante (por ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda el monitoreo frecuente de la glucosa en sangre y la reducción adecuada de la dosis de 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 administra intravenosamente. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosis 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 por 14 días dio por resultado una reducción de 18% en la media del índice de eliminación plasmática de teofilina. Los pacientes que reciben teofilina en una dosis alta o que de alguna otra manera están bajo riesgo incrementado de toxicidad por teofilina deben ser observados en cuanto a señales de toxicidad de teofilina mientras reciben fluconazol y en caso de que se desarrollen signos de toxicidad modificar el tratamiento apropiadamente.

Tofacitinib: Aumenta la exposición de tofacitinib cuando se administra concomitantemente con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 como el CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Puede ser necesario el ajuste de la dosis de tofacitinib.

Tolvaptán: La exposición al tolvaptán aumenta significativamente (200% en ABC; 80% en  $C_{max}$ ) cuando tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, se administra conjuntamente con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4, con riesgo de un aumento significativo en los efectos adversos, particularmente diuresis significativa, deshidratación y fallo renal agudo. 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 (por ej., vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, que es posiblemente debida a un efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Vitamina A: Basado en un reporte de caso de un paciente que recibía terapia combinada con todos los ácidos trans-retinoides (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se presentaron efectos indeseables relacionados del sistema nervioso central (SNC) en forma de pseudo-tumor cerebral, el cual desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de reacciones adversas relacionadas del SNC.

Voriconazol (Inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante un día, después 200 mg cada 12 horas durante 2.5 días) y fluconazol oral (400 mg el Día 1 y después 200 mg cada 24 horas durante 4 días) en 8 sujetos sanos de sexo masculino provocó un aumento de la  $C_{max}$  y el  $ABC_{\tau}$  de voriconazol en un promedio de 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio clínico de seguimiento que incluyó 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción de la dosificación y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol no eliminaron ni disminuyeron este efecto. No se recomienda la administración concomitante de voriconazol y fluconazol con ninguna dosis.

Zidovudina: El fluconazol aumenta la  $C_{max}$  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 fluconazol. En los pacientes que reciban esta combinación deberá de monitorearse el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Los estudios de interacción han demostrado que al administrar concomitantemente fluconazol oral con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de irradiación corporal total por trasplante de médula ósea, la absorción de fluconazol no sufre deterioro clínico significativo.

Los médicos deben estar conscientes de que no se han conducido estudios de interacción farmacológica con otros medicamentos, pero que dichas interacciones pueden ocurrir.

## 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

### Carcinogénesis

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratadas por vía oral durante 24 meses con dosis de 2.5, 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día mostraron un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares.

### Mutagénesis

Las pruebas de fluconazol, con o sin activación metabólica, se encontraron negativas en las pruebas de mutagenicidad en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* y en el sistema L5178Y de linfoma de ratón. Los estudios citogenéticos *in vivo* (después de la administración oral de fluconazol a células de médula ósea de murinos) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a 1000 µg/mL) no presentaron evidencia de mutaciones cromosómicas.

### Alteraciones sobre la fertilidad

El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra tratadas oralmente 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, aunque el inicio del trabajo de parto sufrió un ligero retraso con la administración oral de 20 mg/kg. En un estudio perinatal con dosis intravenosas, en ratas, de 5 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, se observó distocia y prolongación del trabajo de parto en unas cuantas hembras a la dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la dosis recomendada en humanos) y 40 mg/kg, pero no a la de 5 mg/kg. Las alteraciones en el parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías muertas y la reducción de la supervivencia neonatal a estas dosis. Los efectos sobre el trabajo de parto en ratas son congruentes con la propiedad

específica de la especie de reducción de estrógenos producida por dosis altas de fluconazol. En mujeres tratadas con fluconazol no se ha observado tal cambio hormonal (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia – Propiedades Farmacodinámicas**).

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria de fluconazol debe basarse en la naturaleza y gravedad de la infección micótica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde a tratamientos con dosis únicas. Para aquellas infecciones que requieran dosis múltiples, el tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección micótica ha sido controlada. Un período de tratamiento inadecuado puede causar recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA, con meningitis criptocócica o con candidiasis orofaríngea recurrente, comúnmente requieren una terapia de mantenimiento para prevenir recaídas.

**La dosis diaria de Fluconazol es la misma para administración oral e intravenosa debido a que la absorción oral es rápida y casi completa.**

### Uso en adultos

- h) Para meningitis criptocócica e infecciones por *Cryptococcus* en otros sitios, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, continuando con 200 mg a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento para infecciones por *Cryptococcus* dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero generalmente para la meningitis criptocócica el tratamiento es de al menos 6 a 8 semanas.

Para la prevención de recaídas de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después de que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, el fluconazol puede ser administrado indefinidamente a una dosis de 200 mg al día.

- i) Para candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones invasoras por *Candida*, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, continuando con 200 mg al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg al día. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.
- j) Para candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 mg a 100 mg una vez al día durante 7 a 14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por períodos mayores en pacientes con función inmunológica severamente comprometida. Para la candidiasis oral atrófica, asociada con placas dentales, la dosis habitual es 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada concomitantemente con medidas antisépticas específicas para la placa dental.

Para otras infecciones de las mucosas por *Candida*, a excepción de la candidiasis vaginal (ver a continuación) (por ejemplo: Esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.), generalmente, la dosis efectiva es de 50 mg a 100 mg al día, administrados durante 14 a 30 días.

Para la prevención de recaídas en candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de recibir un tratamiento primario completo, el fluconazol puede administrarse en dosis de 150 mg una vez a la semana.

- k) Para el tratamiento de la candidiasis vaginal, el fluconazol debe administrarse en una dosis única de 150 mg.

Puede emplearse una dosis de 150 mg una vez al mes para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente. La duración del tratamiento debe ser individual, pero en intervalos de 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.

Para balanitis por *Candida*, el fluconazol debe administrarse en una sola dosis de 150 mg.

- l) Basados en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones micóticas, la dosis recomendada de fluconazol para la prevención de candidiasis es de 50 mg a 400 mg diarios. Para pacientes con un alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, pacientes en los cuales se prevé la presencia de neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg. La administración de fluconazol debe iniciarse varios días antes de que se presente la neutropenia y continuar durante 7 días una vez que la cuenta de neutrófilos se incrementa por arriba de 1000 células/mm<sup>3</sup>.
- m) Para infecciones dérmicas, incluyendo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris* e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día. Normalmente, la duración del tratamiento es de 2 a 4 semanas, aunque en *Tinea pedis* es de hasta 6 semanas.

Para *Tinea versicolor* la dosis recomendada es de 300 mg una vez a la semana durante 2 semanas; en algunos pacientes puede necesitarse una tercera dosis semanal de 300 mg, mientras que en otros, puede ser suficiente una dosis de 300 mg a 400 mg. Un régimen de dosificación alternativo es de 50 mg una vez al día durante 2 a 4 semanas.

Para *Tinea unguium* la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada sea reemplazada (desarrollándose uña no infectada). Normalmente, el crecimiento de las uñas de las manos y de los pies, requiere de 3 a 6 meses y de 6-12 meses, respectivamente. Sin embargo, el crecimiento promedio puede variar considerablemente dependiendo del individuo y de la edad. Después de un tratamiento exitoso de infecciones crónicas a largo plazo, ocasionalmente las uñas permanecen desfiguradas.

- n) Para micosis profundas endémicas, se pueden requerir dosis de 200 mg a 400 mg al día hasta por 2 años. La duración del tratamiento debe ser individual, pero en intervalos de 11 a 24 meses para coccidioidomicosis, de 2 a 17 meses para paracoccidioidomicosis, de 1 a 16 meses para esporotricosis y de 3 a 17 meses para histoplasmosis.

### **Uso en niños**

Similar a las infecciones presentadas en los adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta tanto clínica como micológica. En niños, la dosis máxima empleada no debe exceder a la indicada para los adultos. El fluconazol se administra en una sola dosis diaria.

Para candidiasis de las mucosas, la dosis recomendada de fluconazol es de 3 mg/kg/al día. Puede utilizarse una dosis inicial de 6 mg/kg el primer día, para alcanzar rápidamente los niveles de estado estable.

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica y las infecciones por criptococo, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/al día, dependiendo de la gravedad del padecimiento.

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.

En la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos, considerados de riesgo, a consecuencia de la neutropenia presentada después de recibir quimioterapia o radioterapia, la dosis debe ser de 3 mg/kg a 12 mg/kg/al día, dependiendo de la magnitud y duración de la neutropenia inducida (Ver sección ***Dosis y vía de Administración - Uso en adultos***). (Para niños con insuficiencia renal, ver sección ***Dosis y vía de Administración - Uso en pacientes con insuficiencia renal***).

### **Pacientes con insuficiencia hepática.**

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto, fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

### **Uso en niños de 4 semanas de edad y menores**

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. En las primeras 2 semanas de vida debe utilizarse la misma dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administrada cada 72 horas. Durante la 3ª y 4ª semana de vida, se utiliza la misma dosis administrada cada 48 horas.

### **Uso en personas de edad avanzada**

En aquellos casos donde no exista evidencia de insuficiencia renal, deben seguirse las recomendaciones de las dosis habituales. Para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 50 mL/min) el esquema de dosificación debe ajustarse como se describe a continuación.

### **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

El fluconazol es predominantemente excretado en la orina como fármaco inalterado. En pacientes (incluyendo niños) con insuficiencia renal, quienes reciben dosis múltiples de fluconazol, se debe administrar una dosis inicial de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis inicial, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación terapéutica) debe administrarse como se indica en la Tabla 2:

Tabla 2: Dosis diaria

<b>Depuración de Creatinina (mL/min)</b>	<b>Dosis Recomendada (%)</b>
> 50	100
≤ 50 (sin diálisis)	50
Hemodiálisis	100 post-hemodiálisis

Los pacientes que se someten a hemodiálisis de forma regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis; en los días que no se someten a diálisis los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con su eliminación de creatinina.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Existen reportes de sobredosificación con fluconazol acompañado de alucinaciones y conducta paranoide.

En el caso de sobredosificación, puede resultar adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico, de ser necesario).

El fluconazol es en gran parte excretado en la orina y probablemente la diuresis forzada eleve la velocidad de eliminación. Una sesión de 3 horas de hemodiálisis reduce los niveles plasmáticos en aproximadamente 50%.

## **13. PRESENTACIONES**

Caja con 10 cápsulas con 50 mg. en envase de burbuja (PVC/Aluminio).  
Caja con 10 cápsulas con 100 mg. en envase de burbuja (PVC/Aluminio).  
Caja con 1 cápsula con 150 mg. en envase de burbuja (PVC/Aluminio).

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.  
Su venta requiere receta médica.  
No se use en embarazo y lactancia.  
No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento puede producir mareos o convulsiones y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)  
o a la línea Pfizer al 800 401 2002.

#### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V.  
Km. 63 Carretera México Toluca,  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

#### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 254M89 SSA IV  
®Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera Díaz
<b>Fecha de elaboración:</b>	14Mar2022
<b>PCO que revisó y aprobó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de aprobación:</b>	31-Mar-22
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Gustavo Isidro Martínez Fuentes
<b>Fecha de Aprobación:</b>	25 Mar 2022
<b>Referencia:</b>	CDSv20.0 (9Mar22)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Modificación en la sección: 10. Interacciones medicamentosas y de otro género