



Documento Local de Producto

Título del documento de producto: Fluconazol
Fecha CDS que reemplaza: 15 de Enero del 2021
Fecha efectiva: 03 de Agosto del 2021
Versión CDS: 19

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

DIFLUCAN

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DIFLUCAN contiene como ingrediente activo fluconazol 150 mg y 200 mg en presentación de cápsulas y 2 mg/mL en solución inyectable.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, solución inyectable.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar, etc.), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

4.2 Posología y método de administración

La dosis diaria de fluconazol se debe basar en la naturaleza y gravedad de la micosis. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde a terapia con dosis única. La terapia para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples se debe continuar hasta que los parámetros clínicos o los exámenes de laboratorio indiquen que la infección activa por hongos ha cedido. Un periodo inadecuado de tratamiento puede llevar a la recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo o candidiasis orofaríngea recurrente suelen requerir terapia de mantenimiento para prevenir las recaídas.

EN LAS INSTRUCCIONES DE DOSIFICACIÓN QUE APARECEN A CONTINUACIÓN LA DOSIS DIARIA DE FLUCONAZOL ES LA MISMA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

(TABLETAS Y SUSPENSIÓN) E INTRAVENOSA DADO QUE LA ABSORCIÓN ORAL ES RÁPIDA Y CASI COMPLETA.

Administración en adultos

1. En meningitis por *criptococo* y *criptococosis* en otros lugares, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido de 200 mg a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de la *criptococosis* dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero suele ser de por lo menos 6 a 8 semanas para la meningitis por *criptococo*.

Para la prevención de la recaída de la meningitis por *criptococo* en pacientes con SIDA, después de que el paciente recibe un curso completo de terapia primaria, se le puede administrar fluconazol por tiempo indefinido con una dosis una vez al día de 200 mg.

2. Para la candidemia, candidiasis diseminada y candidiasis invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguido de 200 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis se puede incrementar a 400 mg una vez al día. La duración de tratamiento se basa en la respuesta clínica.
3. Para la candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 mg a 100 mg una vez al día durante 7 a 14 días. Si es necesario, se puede continuar el tratamiento durante tiempos más largos en pacientes que presentan deterioro severo de la función inmunológica. Para la candidiasis oral atrófica asociada con prótesis dental, la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días administrada al mismo tiempo con medidas antisépticas locales de la prótesis.

Para otras candidiasis de las mucosas exceptuada la candidiasis genital (véase más adelante) (p. ej., esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.) la dosis efectiva diaria usual es de 50 mg a 100 mg una vez al día, durante 14 a 30 días.

En prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de que el paciente recibe un curso completo de terapia primaria, se le puede administrar fluconazol en dosis de 150 mg una vez a la semana.

4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal, se debe administrar fluconazol 150 mg en dosis única oral.

A fin de reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente, se puede usar una dosis de 150 mg una vez al mes. La duración de la terapia debe ser individualizada, pero varía de 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden necesitar dosificaciones más frecuentes.

5. La dosificación recomendada de fluconazol para la prevención de candidiasis es de 50 mg a 400 mg una vez al día, basada en el riesgo que tiene el paciente que le sobrevenga una infección por hongos. En los pacientes de alto riesgo de infección sistémica, p. ej., aquellos en quienes se prevé que van a tener una neutropenia profunda o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración del fluconazol debe comenzar varios días antes de la aparición prevista de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos haya ascendido por encima de 1000 células/mm³.

Administración en niños

Como sucede en infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. En los niños no se debe sobrepasar la dosificación máxima diaria del adulto. El fluconazol se administra en dosis única diaria.

La dosificación recomendada del fluconazol en la candidiasis de las mucosas es de 3 mg/kg una vez al día. Se puede usar una dosis de carga de 6 mg/kg en el primer día para alcanzar el estado estable con mayor rapidez.

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica y de la criptococosis, la dosificación recomendada es de 6 a 12 mg/kg una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

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

Para la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos que se consideran en riesgo como consecuencia de neutropenia secundaria a la quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 mg/kg a 12 mg/kg una vez al día, dependiendo del grado y duración de la neutropenia inducida (véase Administración en adultos). (En el caso de niños con deterioro de la función renal, véase Administración en pacientes con deterioro de la función renal).

Administración en niños menores de 4 semanas de edad

Los recién nacidos excretan lentamente el fluconazol. En las primeras 2 semanas de vida, se debe usar la misma dosificación de mg/kg que se usa en niños mayores, pero se debe administrar cada 72 horas. Durante las semanas 3 y 4 de vida, se debe administrar la misma dosis cada 48 horas.

Administración en ancianos

Cuando no hay evidencia de deterioro de la función renal, se deben seguir las recomendaciones normales de dosificación. En los pacientes que tienen deterioro de la función renal (depuración de creatinina <50 mL/min) el esquema de dosificación se debe ajustar como se describe más adelante.

Administración en pacientes con deterioro de la función renal

El fluconazol se excreta predominantemente por la orina en forma de fármaco no modificado. No es necesario hacer ajustes de la terapia de dosis única. En los pacientes (incluidos los niños) que tienen deterioro de la función renal y van a recibir dosis múltiples de fluconazol, se debe dar una dosis de carga inicial de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (según la indicación) debe administrarse como se describe en la Tabla 1:

Tabla 1: Dosis diaria

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

Los pacientes en hemodiálisis deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis. En los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con la depuración de creatinina.

Administración

El fluconazol se puede administrar por vía oral (cápsulas) o por infusión intravenosa (solución para infusión) a una velocidad que no exceda 10 mL/minuto; la vía dependerá del estado clínico del paciente. Al cambiar de la vía intravenosa a la oral, o viceversa, no hay necesidad de cambiar la dosis diaria. El fluconazol viene formulado en solución de cloruro de sodio 0,9%, cada 200 mg (frasco de 100 mL) contienen 15 mmol de Na⁺ y Cl⁻. Dado que el fluconazol viene diluido en solución salina, en los pacientes que requieren restricción de sodio o líquidos, hay que tener en cuenta la velocidad de administración del fluido.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos.

La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400 mg/día o mayores, de acuerdo con los resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples. La administración conjunta con otros fármacos que se conocen prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en los pacientes que reciben fluconazol (véase la Sección 4.4 **Advertencias especiales y precauciones especiales para la administración** y 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para la Administración

Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con Fluconazol durante el primer trimestre del embarazo.

Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de Fluconazol debido a coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de Fluconazol no está clara.

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

No debe utilizarse Fluconazol oral o parenteral, durante el embarazo, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

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

Deberán considerarse medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres en edad fértil las cuales se deberán continuar durante todo el periodo de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 vidas medias) después de la dosis final (consulte Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.)

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

Fluconazol ha sido asociado con unos pocos casos de toxicidad hepática seria que incluye muerte, sobre todo en pacientes con condiciones médicas serias subyacentes. En los casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol no se observó una relación obvia con la dosis diaria total, la duración de terapia, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad por fluconazol por lo general ha sido reversible al suspender la terapia. En los pacientes que presentan anomalías en las pruebas de función hepática durante la terapia con fluconazol se debe vigilar la aparición de lesión hepática más seria. Se deberá interrumpir el fluconazol en caso que sobrevengan síntomas o signos clínicos concordantes con enfermedad hepática que puedan ser atribuibles al fluconazol.

Unos pocos pacientes han presentado reacciones cutáneas exfoliativas como Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica durante el tratamiento con fluconazol. Se ha informado de una reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés). Los pacientes con SIDA son más propensos al desarrollo de reacciones cutáneas más graves a muchos fármacos. Si en un paciente que se está tratando por una infección micótica superficial aparece una erupción que se considera que puede ser atribuible a fluconazol, se debe suspender la terapia con este agente. Los pacientes que sufren infecciones micóticas invasivas/sistémicas y presentan erupciones, se deben vigilar estrechamente y suspender el fluconazol en caso que aparezcan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

La administración conjunta de fluconazol, en dosis menores a 400 mg/día, con terfenadina debe vigilarse cuidadosamente (consulte las secciones 4.3 **contraindicaciones** y 4.5 **interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

En pocos casos, igual que sucede con otros compuestos azólicos, se ha informado la aparición de anafilaxia.

Algunos azoles, incluido el fluconazol, han sido asociados con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol causa la prolongación del intervalo QT mediante el bloqueo de la corriente (I_{Kr}) del canal de potasio. La prolongación del intervalo QT que resulta de otros medicamentos (como amiodarona) se puede amplificar mediante el bloqueo de citocromo P450 (CYO) 3A4 (consulte sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y

otras formas de interacción). Durante el periodo de vigilancia posterior al mercadeo, se han presentado muy pocos casos de prolongación del QT y Torsades de Pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos que tenían múltiples factores de riesgo que se prestan a confusión, como enfermedad cardíaca estructural, desequilibrios electrolíticos y uso concomitante de medicamentos que pueden haber contribuido al problema. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de padecer arritmias ventriculares y Torsades de Pointes potencialmente mortales.

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen afecciones potencialmente proarrítmicas.

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

El fluconazol es un inhibidor potente de la CYP2C9 y un inhibidor moderado de la CYP3A4. A su vez, es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Se deben vigilar los pacientes tratados con fluconazol que reciben tratamiento concomitante con fármacos que tienen una ventana terapéutica estrecha y se metabolizan a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5 **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

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

Candidiasis

Los estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Estos 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 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

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

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales está contraindicado:

Cisaprida: hay informes de eventos cardíacos incluidos Torsades de Pointes en pacientes a quienes se administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que fluconazol 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día, administrados de forma concomitante acarrearán 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 (consulte la Sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Terfenadina: se llevaron a cabo estudios de interacción a causa de la aparición de arritmias cardíacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina. En uno de ellos con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no se pudo demostrar una prolongación en el intervalo QTc. En otro estudio con dosis diarias de 400 mg y 800 mg de fluconazol se demostró que fluconazol en dosis de 400 mg al día o mayores se incrementan en grado significativo los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o mayor con terfenadina está contraindicado (consulte la sección 4.3 **Contraindicaciones**). La administración conjunta de fluconazol en dosis inferiores a 400 mg/día con terfenadina debe ser vigilado estrictamente.

Astemizol: la administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conllevar a la prolongación del QT y con rara ocurrencia Torsades de Pointes. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada (véase la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Pimozida: si bien no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede conllevar a la prolongación del QT y ocasionalmente a la ocurrencia de *torsades de pointes*. La administración conjunta de fluconazol y pimozida está contraindicada (consulte la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Quinidina: aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede producir inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones Torsades de Pointes. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada (consulte la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes) y en consecuencia muerte cardíaca súbita. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada (consulte la sección 4.3 **Contraindicaciones**).

Uso concomitante que debe evitarse o usarse con precaución:

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

Lemborexant: La administración concomitante de fluconazol aumentó la C_{máx} y el ABC de lemborexant en aproximadamente 1,6 y 4,2 veces, respectivamente, lo que se espera que aumente el riesgo de reacciones adversas, como somnolencia. Evite el uso concomitante de lemborexant.

Halofantrina: fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse.

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

Efecto de otros productos medicinales sobre el fluconazol

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

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

Efecto de fluconazol sobre otros productos medicinales

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

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

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

Anfotericina B: la administración concurrente de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos arrojó los siguientes resultados: un pequeño efecto antimicótico aditivo en la infección sistémica con *Candida albicans*, ausencia de interacción

en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce el significado clínico de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: en un estudio de interacción, el fluconazol aumentó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina en varones sanos. En la experiencia posterior al mercadeo, igual que sucede con otros antimicóticos azólicos, se han informado eventos hemorrágicos (equimosis, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), en asociación con incrementos del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol al mismo tiempo con warfarina. Se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos o indanediona. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de estos anticoagulantes.

Azitromicina: en un estudio aleatorio, abierto, cruzado, de tres vías, en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una dosis única oral de 1200 mg de azitromicina sobre la farmacocinética de una dosis única oral de 800 mg de fluconazol, así como los efectos de fluconazol sobre la farmacocinética de la azitromicina. No hubo interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Benzodiazepinas (acción corta): luego de la administración oral de midazolam, fluconazol dio lugar a incrementos sustanciales de las concentraciones y efectos psicomotores del midazolam. Este efecto sobre el midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral del fluconazol, que cuando el fluconazol se da por vía intravenosa. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes que están siendo tratados con fluconazol, es preciso pensar en disminuir la dosis de la benzodiazepina y vigilar al paciente de forma adecuada.

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

Carbamazepina: el fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento de 30% en la concentración sérica de carbamazepina. Existe riesgo de que sobrevenga toxicidad de carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de las mediciones de la concentración/efecto.

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

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

Ciclosporina: fluconazol aumenta significativamente la concentración y el ABC de 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 las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica. La combinación se puede usar, pero se debe tener en cuenta el riesgo de aumento de la bilirrubina y la creatinina sérica.

Everolimus: Aunque no se ha estudiado *in vivo* o *in vitro*, fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

Fentanilo: se informó de un caso mortal resultado de una posible interacción entre fentanilo y 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 de fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria.

Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta (dependiente de la dosis) cuando el fluconazol se administra conjuntamente con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA metabolizados a través de la CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como fluvastatina (metabolismo hepático reducido 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 creatinquinasa. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la creatinquinasa o se diagnostica o sospecha miopatía/rabdomiólisis. Pueden ser necesarias dosis más bajas de inhibidores de la reductasa de HMG-CoA como se indica en la información de prescripción 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 de prescripción de ibrutinib y proporcione una estrecha monitorización clínica.

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 de prescripción de ivacaftor (solo o combinado).

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

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 de prescripción de lurasidona.

Metadona: el fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Se puede necesitar un ajuste de la dosis de metadona.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: la $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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, fluconazol tiene potencial de aumentar la exposición sistémica de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que son metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda vigilar continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINE. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación de los AINE.

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

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

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

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

Rifabutin: hay informes de la existencia de interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutin, lo cual conlleva un aumento de los niveles séricos del rifabutin de hasta 80%. Hay informes de uveítis en pacientes a los cuales se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y fluconazol de forma concomitante se deberán vigilar estrechamente.

Saquinavir: fluconazol aumenta el área bajo la curva (ABC) de saquinavir en aproximadamente 50%, la $C_{\text{máx}}$ es aproximadamente 55% y reduce la depuración de saquinavir en aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de

saquinavir por el CYP3A4 y la inhibición de la P-glucoproteína. Se puede necesitar un ajuste de la dosificación de saquinavir.

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

Sulfonilúreas: se ha demostrado que fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilúreas orales administradas de forma concomitante (p. ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda un control frecuente de la glucemia y la reducción adecuada de la dosificación de la sulfonilúrea durante la administración conjunta.

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

Teofilina: en un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días dio lugar a una disminución del 18% de la tasa media de depuración plasmática de la teofilina. Los pacientes que están recibiendo teofilina en dosis altas o que tienen un riesgo alto de toxicidad con teofilina se deberán someter a observación en busca de signos de toxicidad de la teofilina mientras que reciben fluconazol, y modificar adecuadamente el tratamiento si aparecen signos de toxicidad.

Tofacitinib: se incrementa la exposición de tofacitinib cuando se administra de forma conjunta con medicamentos que producen tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición de CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Puede ser necesario el ajuste de la dosis de tofacitinib.

Tolvaptán: la exposición al tolvaptán aumenta significativamente (200% el ABC; 80% la $C_{m\acute{a}x}$) 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, especialmente diuresis significativa, deshidratación e insuficiencia renal aguda. En caso de uso concomitante, la dosis de tolvaptán debe reducirse y el paciente debe manejarse con precaución.

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

Vitamina A: con base en un informe de caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido all-trans-retinoide (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se presentó un efecto indeseable relacionado con el sistema nervioso central (SNC) en forma de *pseudotumour cerebri*, 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 efectos indeseables relacionados con el SNC.

Voriconazol (inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19): la administración concomitante de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante un día, luego 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol vía oral (400 mg en el día 1, luego 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 sujetos sanos de sexo masculino resultó en un aumento de la C_{max} y el ABC_t de voriconazol en un promedio del 57% (IC de 90%: 20%, 107%) y el 79% (IC de 90%: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio de continuación con 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción en la dosis y/o la frecuencia de administración de voriconazol y fluconazol no eliminó o disminuyó este efecto. La administración concomitante de voriconazol y fluconazol en cualquier dosis no es recomendada.

Zidovudina: fluconazol aumenta la C_{max} y el ABC de zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a disminución aproximada de 45% de la depuración de zidovudina oral. La vida media de zidovudina también se prolongó aproximadamente un 128% luego de la terapia combinada con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación se deberán someter a vigilancia para detectar el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Los estudios de interacción han demostrado que cuando se administra conjuntamente fluconazol oral con alimentos, cimetidina, antiácidos o luego de irradiación corporal total para trasplante de médula ósea, no tiene lugar un compromiso clínicamente significativo de la absorción del fluconazol.

Los médicos deben estar conscientes de que no se han llevado a cabo estudios de interacción fármaco-fármaco con otros medicamentos, pero que dichas interacciones pueden ocurrir.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Administración durante el embarazo

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

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

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

Administración en el embarazo: categoría C/D. Se debe evaluar si el beneficio para la madre sobrepasa el riesgo para el feto.

Existen informes de múltiples anomalías congénitas en bebés cuyas madres habían recibido tratamiento durante 3 meses o más con dosis altas (400 mg/día a 800 mg/día) de fluconazol para coccidioidomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no está clara. Se han observado efectos adversos fetales en animales sólo con altas dosis asociadas con toxicidad materna. No hubo efectos fetales con 5 mg/kg o 10 mg/kg; se observaron incrementos en variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retardo en la osificación con 25 mg/kg y 50 mg/kg y más. Con dosis de 80 mg/kg a 320 mg/kg (aproximadamente 20-60 veces la dosis humana recomendada) se aumentó la embriofetalidad en ratas y las anomalías fetales incluyeron costillas onduladas, paladar hendido y anomalía de la osificación craneofacial. Estos efectos concuerdan con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y pueden ser el resultado de efectos conocidos de disminución de los estrógenos sobre el embarazo, la organogénesis y el parto.

Casos publicados describen un modelo distintivo y poco común de defectos de nacimiento entre los bebés cuyas madres recibieron dosis altas (400 mg/día a 800 mg/día) de fluconazol durante la mayor parte o la totalidad del primer trimestre del embarazo. Las características que se observan en estos niños incluyen: braquicefalia, caras anormales, desarrollo anormal de la bóveda craneal, paladar hendido, inclinación femoral, costillas delgadas y huesos largos, artrogriposis y enfermedad cardíaca congénita.

Administración durante la lactancia

Se encontró fluconazol en la leche humana en concentraciones similares a las del plasma (consulte la sección 5.2).

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

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

4.8 Efectos indeseables

El fluconazol en general es bien tolerado.

Resumen del perfil de seguridad

Se ha notificado reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con fluconazol (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Se han observado e informado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Raro	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
	Poco común	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Anafilaxia, angioedema
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raro	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipopotasemia
	Poco Común	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco común	Insomnio, somnolencia
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
	Poco común	Convulsiones, mareo, parestesias, disgeusia
	Raro	Temblor
Trastornos del oído y el laberinto	Poco común	Vértigo
Trastornos cardiacos	Raro	<i>Torsades de Pointes</i> , prolongación del QT
Trastornos gastrointestinales	Común	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito
	Poco común	Dispepsia, flatulencia, boca seca
Trastornos hepatobiliares	Común	Aumento de la aminotransferasa de alanina, aumento de la aminotransferasa de aspartato, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

	Poco común	Colestasis, ictericia, aumento de las bilirrubinas
	Raro	Toxicidad hepática, incluidos raros casos de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común	Erupción
	Poco común	Prurito, urticaria, diaforesis, erupción medicamentosa ^a
	Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, edema facial, alopecia
	Desconocido	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso	Poco común	Mialgia
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Poco común	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre

^a Incluida la erupción fija por medicamentos

Población pediátrica

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

4.9 Sobredosis

Hay informes de sobredosis con fluconazol acompañada de alucinaciones y comportamiento paranoide.

En el evento de una sobredosis puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado gástrico si es necesario).

El fluconazol se excreta en su mayor parte por la orina; la diuresis de volumen forzado probablemente incrementa la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente 50%.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados de triazol, Código ATC J02AC01.

Mecanismo de acción

El fluconazol, un agente antifúngico triazol, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides fúngicos. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la desmetilación del 14-alfa-lanosterol mediada por el citocromo P-450 fúngico, un paso esencial en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular de los hongos 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 del citocromo P-450 de mamíferos.

El fluconazol es altamente específico para las enzimas dependientes del citocromo P-450 de hongos. Se ha demostrado que 50 mg de fluconazol administrados diariamente hasta 28 días no afectan las concentraciones plasmáticas de testosterona en los hombres o las concentraciones de esteroides en las mujeres en edad fértil. La administración de fluconazol 200 mg a 400 mg diariamente no tiene un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos o sobre la respuesta estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en voluntarios varones sanos. Los estudios de interacción con antipirina indican que dosis únicas o múltiples de fluconazol 50 mg no afectan su metabolismo.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

En estudios con animales, existe una correlación entre los valores de concentración mínima inhibitoria (CIM) y la eficacia frente a las micosis experimentales debidas a *Candida* spp. En los estudios clínicos, existe una relación lineal de casi 1: 1 entre el ABC y la dosis de fluconazol. También existe una relación directa aunque imperfecta entre el ABC o la dosis y una respuesta clínica satisfactoria de la candidosis oral y, en menor medida, la candidemia al tratamiento. De manera similar, la curación es menos probable para las infecciones causadas por cepas con una CIM de fluconazol más alta.

Microbiología

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica contra la mayoría de las especies de *Candida* clínicamente comunes (incluidas *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* mostró susceptibilidad reducida al fluconazol, mientras que *C. krusei* es intrínsecamente resistente al fluconazol. Las CIMs y puntos de corte epidemiológicos EUCAST (ECOFF por sus siglas en inglés) de fluconazol para *C. guilliermondii* son más altas que para *C. albicans*. La especie recientemente emergente *C. auris* tiende a ser relativamente resistente al fluconazol.

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

El fluconazol administrado tanto por vía oral como por vía intravenosa fue activo en diversos modelos de infección micótica en animales. Se ha demostrado actividad contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Candida* spp, incluidas candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos; infecciones por *C. neoformans*, incluidas las intracraneanas; con *Microsporium* spp; y con *Trichophyton* spp. También se ha demostrado que fluconazol es activo en modelos animales de micosis endémicas, incluidas infecciones con *Blastomyces dermatitidis*; con *Coccidioides immitis*, incluida la infección intracraneana; y con *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunosuprimidos.

Mecanismos de resistencia

En especies de *Candida* generalmente susceptibles, el mecanismo de resistencia más común involucra las enzimas diana de los azoles, que son responsables de la biosíntesis del ergosterol. Las mutaciones puntuales en el gen (*ERG11*) que codifica la enzima diana conducen a una diana alterada con menor afinidad por los azoles. La sobreexpresión de *ERG11* da como resultado la producción de altas concentraciones de la enzima diana, lo que crea la necesidad de concentraciones más altas de fármaco intracelular para inhibir todas las moléculas de enzima en la célula.

El segundo mecanismo principal de resistencia a los fármacos implica la salida activa de fluconazol fuera de la célula a través de la activación de dos tipos de transportadores de salida de múltiples fármacos; los facilitadores principales (codificados por genes *MDR*) y los de la superfamilia de casetes de unión a ATP (codificados por genes *CDR*). La regulación al alza del gen *MDR* conduce a la resistencia al fluconazol, mientras que la regulación al alza de los genes *CDR* puede conducir a la resistencia a múltiples azoles.

La resistencia en *Candida glabrata* generalmente incluye una regulación positiva de los genes *CDR* que resulta en resistencia a múltiples azoles.

Hay informes de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de la *C. albicans*, las cuales usualmente tienen susceptibilidad reducida (*C. glabrata*) o resistencia al fluconazol (p. ej., *C. krusei*, *C. auris*). Dichas infecciones pueden requerir terapia antimicótica alterna.

Puntos de corte

Información de referencia de EUCAST

Basado en análisis de datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD), susceptibilidad *in vitro* y respuesta clínica, EUCAST AFST (Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana - Subcomité de Pruebas de Susceptibilidad Antifúngica) ha determinado puntos de corte para fluconazol para especies de *Candida* (documento EUCAST Fluconazol justificativo ; Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos, Agentes Antifúngicos, Tablas de puntos de corte para la interpretación de las CIMs). Estos se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que se han determinado principalmente sobre la base de datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones

de CIM de especies específicas, y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies asociadas con mayor frecuencia con la infección humana. Estos puntos de corte se dan en la siguiente tabla:

Antifúngico	Puntos de corte relacionados con las especies (S </R>) en mg /L						Puntos de corte ^A no relacionados con especies 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 = Susceptible, R = Resistente

A = Los puntos de corte no relacionados con especies se han determinado principalmente sobre la base de datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de CIM de especies específicas. Son para uso exclusivo de organismos que no tienen puntos de corte específicos.

- = No se recomiendan las pruebas de susceptibilidad ya que la especie es un objetivo inadecuado para la terapia con el medicamento.

* = Toda la *C. glabrata* está en la categoría I. Las CIMs contra *C. glabrata* deben interpretarse como resistentes cuando están por encima de 16 mg/ L. La categoría susceptible ($\leq 0,001$ 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 de CLSI

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

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

^a Susceptible dependiente de la dosis: 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.

^b Para el fluconazol, estas pautas se basan en una amplia experiencia con infecciones invasivas y de las mucosas debidas a *Candida* spp. Cuando una cepa 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.

° Se supone que las cepas 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 Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) acepta los puntos de corte CLSI S y R; sin embargo, no reconoce el término SDD y reporta esos valores como "intermedios" (I).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares luego de la administración por vía intravenosa u oral. Después de la administración oral el fluconazol se absorbe bien, y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) son de más de 90% de los niveles que se alcanzan después de la administración intravenosa. La absorción oral no se ve afectada por la ingestión concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en estado de ayuno se presentan entre las 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. Hacia el día 4 al 5 se alcanza 90% de los niveles del estado estable con múltiples dosis una vez al día.

La administración de dosis de carga (en el día 1), de dos veces la dosis diaria usual, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estable hacia el día 2. El volumen de distribución aparente se aproxima al del agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11% a 12%).

El fluconazol alcanza 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 por hongos los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.

Fluconazol alcanza concentraciones elevadas en la piel, en el estrato córneo, dermis-epidermis y glándulas sudoríparas, superiores a las concentraciones séricas. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. Con dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g, y 7 días después de terminar el tratamiento la concentración aún fue de 5,8 µg/g. Con dosis de 150 mg una vez por semana, la concentración del medicamento en el estrato córneo para el día 7 fue de 23,4 µg/g, y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en uñas sanas, después de 4 meses de tratamiento con dosis semanal de 150 mg fue 4,05 µg/g y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; fluconazol fue aún detectable en muestras ungueales tomadas 6 meses después de terminado el tratamiento.

La principal ruta de excreción es la renal: aproximadamente 80% de la dosis administrada aparece en la orina en forma de fármaco no modificado. La depuración del fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

La vida media larga de eliminación plasmática sirve de base para la terapia con dosis única para la candidiasis vaginal, una vez al día y una vez a la semana para otras indicaciones.

En un estudio se compararon las concentraciones en saliva y en plasma de una dosis única de 100 mg de fluconazol administrada en una cápsula o en suspensión oral mediante enjuague y retención en la boca durante 2 minutos seguido de deglución. La concentración máxima del fluconazol en saliva con la suspensión oral se observó 5 minutos después de la ingestión, y fue 182 veces más alta que la máxima concentración en saliva con la cápsula, la cual tuvo lugar 4 horas después de la ingestión. Después de cerca de 4 horas, las concentraciones del fluconazol en saliva fueron similares. El ABC (0-96) media en la 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 del plasma entre las dos 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% de la del plasma materno. La concentración pico media de leche materna fue de 2,61 mg/L 5,2 horas después de la dosis.

Farmacocinética en niños

En los niños se han informado los siguientes datos de farmacocinética, como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos farmacocinéticos en niños

Edad estudiada	Dosis (mg/kg)	Vida media (horas)	ABC (µg.h/ml)
11 días-11 meses	Única-I.V. 3 mg/kg	23,0	110,1
9 meses-13 años	Única-Oral 2 mg/kg	25,0	94,7
9 meses-13 años	Única-Oral 8 mg/kg	19,5	362,5
5 años-15 años	Múltiple-I.V. 2 mg/kg	17,4*	67,4*
5 años-15 años	Múltiple-I.V. 4 mg/kg	15,2*	139,1*
5 años-15 años	Múltiple-I.V. 8 mg/kg	17,6*	196,7*
Edad media 7 años	Múltiple-Oral 3 mg/kg	15,5	41,6

***Denota día final**

En bebés prematuros (edad gestacional cercana a las 28 semanas), la administración intravenosa de fluconazol en dosis 6 mg/kg se dio cada tercer día durante un máximo de

cinco dosis mientras que los prematuros estaban en la unidad de cuidados intensivos. La vida media (horas) fue de 74 (intervalo 44-185) en el día 1, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (intervalo 30-131) en el día 7 y 47 (intervalo 27-68) en el día 13.

El ABC ($\mu\text{h/ml}$) fue de 271 (intervalo 173-385) en el día 1, y aumentó con una media de 490 (intervalo 292-734) en el día 7 y disminuyó con una media de 360 (intervalo 167-566) en el día 13.

El volumen de distribución (mL/kg) fue de 1183 (intervalo 1070-1470) en el día 1, y aumentó con el tiempo hasta una media de 1184 (intervalo 510-2130) en el día 7 y 1328 (intervalo 1040-1680) en el día 13.

Farmacocinética en ancianos

Se hizo un estudio de farmacocinética en 22 sujetos, de 65 años de edad o más que recibieron una dosis única oral de 50 mg de fluconazol. Diez de ellos recibían diuréticos concomitantes. La C_{max} fue de $1,54 \mu\text{g/mL}$ y se presentó a las 1,3 horas post-dosis. La media del ABC fue de $76,4 \pm 20,3 \mu\text{h/mL}$, y el promedio de la vida media terminal fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que valores análogos informados para voluntarios sanos más jóvenes de sexo masculino. La administración conjunta de diuréticos no alteró en grado significativo el ABC o la C_{max} . Además, la depuración de creatinina (74 mL/min), el porcentaje de fármaco recobrado sin cambios en la orina (0 a 24 horas, 22%) y los estimativos de depuración renal del fluconazol ($0,124 \text{ mL/min/kg}$) para los ancianos en general fueron más bajos que para los voluntarios más jóvenes. De esta manera, la alteración de la disposición del fluconazol en los ancianos parece estar relacionada con una disminución de la función renal que es característica de este grupo. Una gráfica de la vida media terminal de eliminación de cada sujeto frente a su depuración de creatinina comparada con la curva de la vida media predicha – depuración de creatinina derivada de sujetos normales y de sujetos con grados diversos de insuficiencia renal, indicó que 21 de 22 sujetos cayeron dentro del límite de confianza de 95% de las curvas de vida media predicha – depuración de creatinina. Estos resultados concuerdan con la hipótesis que los valores más altos de los parámetros farmacocinéticos observados en los sujetos ancianos comparados con los voluntarios jóvenes sanos de sexo masculino se deben a la disminución de la función renal que es de esperar en los ancianos.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

Carcinogénesis

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de $2,5 \text{ mg/kg/día}$, 5 mg/kg/día o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2,7 veces la dosis humana recomendada). Las ratas machos tratadas con 5 mg/kg/día y 10 mg/kg/día tuvieron una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis

El fluconazol, con o sin activación metabólica, dio negativo en las pruebas de mutagenicidad en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium*, y en el sistema de linfoma de ratón L5178Y. Los estudios citogenéticos *in vivo* (células de médula ósea murina, luego de la administración oral

de fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos al fluconazol a 1000 µg/ml) no mostraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

Afectación de la fertilidad

El fluconazol no afectó la fertilidad en ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diaria 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 comienzo del trabajo de parto se retrasó levemente con la dosis de 20 mg/kg por vía oral. En un estudio perinatal intravenoso en ratas con dosis de 5 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, se observaron distocia y prolongación del parto en unas pocas hembras con 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la dosis humana recomendada) y 40 mg/kg, pero no con 5 mg/kg. Los trastornos del parto se vieron reflejados por un ligero aumento en el número de cachorros mortinatos y la disminución de la supervivencia neonatal con estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en las ratas concuerdan con la propiedad de disminuir los estrógenos que es específica de esta especie con dosis altas de fluconazol. Dicho cambio hormonal no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol (consulte la Sección 5.1 **Propiedades Farmacodinámicas**).

6 DETALLES FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

El fluconazol en infusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

- a) Dextrosa 20%
- b) Solución de lactato de Ringer
- c) Solución de Hartmann
- d) Cloruro de potasio en dextrosa
- e) Bicarbonato de sodio 4,2%
- f) Aminofusina
- g) Solución salina normal

El fluconazol se puede infundir a través de una vía ya existente con una de las soluciones arriba mencionadas. Si bien no se han anotado incompatibilidades específicas, no se recomienda mezclar con otro medicamento antes de infundir.