



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-64937509-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-64937509-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma B. BRAUN MEDICAL S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y baja de información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL B BRAUN / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN / FLUCONAZOL 200 mg / 100 ml; aprobada por Certificado N° 58.452.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma B. BRAUN MEDICAL S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL B BRAUN / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN / FLUCONAZOL 200 mg / 100 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-51546012-APN-DERM#ANMAT; y autorízase la baja de la información para el paciente aprobado por disposición 8194/17, dado que la condición de expendio de la especialidad medicinal es VENTA BAJO RECETA (USO EXCLUSIVO PROFESIONAL).

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.452, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-64937509-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.05.25 18:53:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.25 18:53:08 -03:00

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml**Fluconazol**

Solución para infusión

Venta bajo receta
Uso exclusivo profesional

Industria Española

Composición cualicuantitativa

100 ml de solución para infusión contienen:

Sustancia activa

Fluconazol 200 mg

Excipientes:

Cloruro de sodio 900 mg

Agua para inyectables 99,5 g

Forma farmacéutica

Solución para infusión.

Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.

pH: 4,0 – 8,0

Indicaciones terapéuticas

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml está indicado en las siguientes infecciones micóticas (ver Propiedades farmacodinámicas).

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml está indicado en los adultos para el tratamiento de:

- la meningitis criptocócica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo);
- la coccidioidomicosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo);
- la candidiasis invasiva;
- la candidiasis de las mucosas (incluso las candidiasis orofaríngea y esofágica, la candiduria y la candidiasis mucocutánea crónica);
- la candidiasis bucal atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico son insuficientes.

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml está indicado en los adultos para la profilaxis de:

- las recaídas de una meningitis criptocócica en los pacientes con alto riesgo de recidivas;
- las recaídas de candidiasis orofaríngea y esofágica en los pacientes infectados con sida, quienes tienen gran riesgo de presentar recaídas;
- la profilaxis de infecciones por *Candida* en los pacientes con neutropenia prolongada (tales como los pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o los pacientes receptores de un trasplante hematopoyético de células madre) (ver Propiedades farmacodinámicas).

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml está indicado en los recién nacidos, los lactantes, los niños y los adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml se usa para el tratamiento de candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de infecciones por *Candida* en los pacientes inmunocomprometidos. Fluconazol B. Braun 2 mg/ml puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento para evitar recidivas de la meningitis criptocócica en los pacientes con un alto riesgo de recurrencias (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El tratamiento se puede empezar antes de conocerse los resultados de los cultivos y de las otras pruebas de laboratorio; sin embargo, una vez que los resultados estén disponibles, se debe ajustar el tratamiento antiinfeccioso de acuerdo con ellos.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales para el uso adecuado de los antimicóticos.

Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección micótica. El tratamiento de las infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección micótica activa ha remitido. Un período de tratamiento inadecuado puede producir la recurrencia de la infección activa.

Adultos:

	Indicaciones	Posología	Duración del tratamiento
Criptococosis	- Tratamiento de la meningitis criptocócica.	Dosis de carga: 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede aumentar a 800 mg al día.
	- Tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en los pacientes con alto riesgo de recurrencia.	200 mg al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día.
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg	11 meses a 24 meses o más, dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea.
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 400 mg al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un hemocultivo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
Tratamiento de la candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En los pacientes con la función inmunitaria gravemente afectada puede utilizarse durante períodos más largos.
	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En los pacientes con la función inmunitaria gravemente afectada puede utilizarse durante períodos más largos.
	- Candiduria	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días. En los pacientes con la función inmunitaria gravemente afectada puede utilizarse durante períodos más largos.
	- Candidiasis atrófica crónica	50 mg al día	14 días.

	- Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg al día	Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de fondo, puede utilizarse durante períodos más largos.
Prevención de una recaída de candidiasis de las mucosas en los pacientes infectados con VIH que corren un alto riesgo de presentar recidiva	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión inmunitaria crónica.
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión inmunitaria crónica.
Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en los pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo previsto de la neutropenia y continuar durante 7 días después de la recuperación de la neutropenia, cuando el recuento de neutrófilos sea superior a 1.000 células/mm ³ .

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis se debe ajustar de acuerdo con la función renal (ver "Pacientes con insuficiencia renal").

Pacientes con insuficiencia renal

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml se excreta principalmente en la orina como sustancia activa inalterada. No se requieren ajustes de la dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo la población pediátrica) con insuficiencia de la función renal que reciban dosis múltiples de Fluconazol, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg, basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis de carga inicial, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

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

Los pacientes sometidos a diálisis regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada diálisis; en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida, de acuerdo con su depuración de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en los pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto, Fluconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes con disfunción hepática (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

Población pediátrica

En la población pediátrica, no debe excederse una dosis máxima de 400 mg al día.

Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol B. Braun 2 mg/ml se administra como una dosis única diaria.

En los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, véase la dosificación en "Pacientes con disfunción renal". No se ha estudiado la farmacocinética de Fluconazol en la población pediátrica con insuficiencia renal (ver la información debajo sobre los neonatos a término, quienes a menudo padecen una inmadurez renal).

Lactantes y niños (de 28 días a 11 años):

Indicación	Posología	Recomendaciones
- Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg al día.	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente.
- Candidiasis invasiva - Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en los niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en los pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida (ver posología en los adultos).

Adolescentes (de 12 a 17 años)

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cuál es posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de Fluconazol superior a la observada en los adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en los adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

Neonatos a término (de 0 a 27 días)

Los neonatos excretan el Fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término (ver Propiedades farmacocinéticas).

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Neonatos a término (0 a 14 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 72 horas.	No debe sobrepasarse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas.
Neonatos a término (15 a 27 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas.	No debe sobrepasarse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas.

Método de administración

Vía intravenosa.

Fluconazol se puede administrar por oral o mediante infusión intravenosa, dependiendo del estado clínico del paciente. No hay necesidad de cambiar la dosis al transferir al paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa.

La infusión intravenosa se administrará a una velocidad no superior a 10 ml/minuto. Fluconazol B. Braun 2 mg/ml está formulado en cloruro sódico a 9 mg/ml (al 0,9 %); cada 200 mg (botella de 100 ml) contienen 15 mmol de Na⁺ y de Cl⁻. Dado que Fluconazol B. Braun 2 mg/ml se está disponible como solución diluida de cloruro sódico, en los pacientes que precisen una restricción de sodio o de fluidos, se debe tener en cuenta la velocidad de administración de fluidos.

Para las instrucciones sobre el manejo del medicamento antes de su administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes.

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamientos con dosis múltiples de 400 mg o superiores de Fluconazol al día, en base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples. Está contraindicada la coadministración de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan por medio del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como la cisaprida, el astemizol, la pimozida, la quinidina y la eritromicina, a los pacientes que reciben Fluconazol (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tinea capitis

Se ha estudiado Fluconazol para el tratamiento de la *tinea capitis* en niños. No ha demostrado superioridad respecto a griseofulvina y la tasa de éxito total fue inferior al 20%. Por lo tanto, Fluconazol no debe ser administrado para la infección por *tinea capitis*.

Criptococosis

La evidencia de la eficacia de Fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros lugares (por ejemplo, criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, por lo que impide las recomendaciones específicas de dosificación.

Micosis endémicas profundas

Las pruebas de la eficacia de Fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas, tales como la paracoccidiodomicosis, la esporotricosis linfocutánea y la histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones específicas de dosificación.

Sistema renal

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver Posología y forma de administración).

Insuficiencia adrenal

Se sabe que el ketoconazol puede causar insuficiencia adrenal, y esto puede ser aplicable al Fluconazol, aunque en casos raros. La insuficiencia adrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona se describe en la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, "Efectos del Fluconazol en otros medicamentos".

Sistema hepatobiliar

Fluconazol debe administrarse con precaución en los pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha relacionado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en los pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a Fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad del Fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con Fluconazol deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave.

Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con Fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar a un médico.

Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluido Fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT y de *torsades de pointes* en pacientes que tomaban Fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anomalías electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición.

El Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan mediante el citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Halofantrina

Se ha demostrado que la halofantrina prolonga el intervalo QTc a la dosis terapéutica recomendada y es un sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Fluconazol y halofantrina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han presentado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con Fluconazol. Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con Fluconazol por infección micótica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible al Fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones micóticas invasivas o sistémicas presentan erupciones, deberán ser controlados y el tratamiento con Fluconazol se deberá interrumpir si se presentan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En raros casos se ha notificado anafilaxia (ver Contraindicaciones).

Candidiasis:

Los estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Estas a menudo son resistentes de forma inherente (por ejemplo, *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una sensibilidad reducida a fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecciones pueden requerir un tratamiento antifúngico alternativo secundario al fracaso del tratamiento. Por tanto, se aconseja a los médicos prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de la resistencia en varias especies de *Candida* al fluconazol.

Citocromo P450

El Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Fluconazol también inhibe el CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con Fluconazol y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados mediante el CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Terfenadina

La administración concomitante de Fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse meticulosamente (ver Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Excipientes

Este medicamento contiene 3,54 mg de sodio por ml de solución. Una botella de perfusión con 50 ml, 100 ml o 200 ml de solución contiene 177 mg, 354 mg o 709 mg de sodio, respectivamente, equivalente al 8,9 %, 17,7 % o 35,5 %, respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante con los siguientes medicamentos junto con Fluconazol está contraindicado:

- **Cisaprida:**
Se han notificado acontecimientos cardíacos, entre los que se incluyen *torsades de pointes* en los pacientes a los que se administró conjuntamente Fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de Fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo Fluconazol (ver Contraindicaciones).
- **Terfenadina:**
Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en los pacientes que estaban recibiendo antimicóticos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio con dosis diarias de 200 mg de Fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 mg y 800 mg de Fluconazol demostró que el Fluconazol, a dosis de 400 mg al día o mayores, incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de Fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver Contraindicaciones). Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y Fluconazol, a dosis inferiores a 400 mg al día.
- **Astemizol:**
La administración concomitante de Fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y, en raras ocasiones, *torsade de pointes*. La administración concomitante de Fluconazol y astemizol está contraindicada (ver Contraindicaciones).
- **Pimozida:**
Aunque no se han realizado estudios *in vitro* ni *in vivo*, la administración concomitante de Fluconazol y pimozida puede dar lugar a una inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y,

en raras ocasiones, *torsade de pointes*. La administración concomitante de Fluconazol y pimozida está contraindicada (ver Contraindicaciones).

– **Quinidina:**

Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de Fluconazol con quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con una prolongación del intervalo QT y casos raros de *torsade de pointes*. La coadministración de Fluconazol y quinidina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

– **Eritromicina:**

El uso concomitante de Fluconazol y eritromicina puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes*) y consecuentemente, muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de Fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

El uso concomitante de Fluconazol con los siguientes medicamentos no está recomendado:

– **Halofantrina:**

Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina, por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de Fluconazol y halofantrina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes*) y, consecuentemente, muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

– **Amiodarona:**

La coadministración con Fluconazol puede producir prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución en el uso concomitante de amiodarona y Fluconazol, especialmente con dosis altas de Fluconazol (800 mg).

El uso concomitante de Fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar las dosis:

Efectos de otros medicamentos en el Fluconazol

– **Hidroclorotiazida:**

En un estudio de interacciones farmacocinéticas, la administración concomitante de dosis múltiples de hidroclorotiazida en voluntarios sanos que estaban tomando Fluconazol aumentó la concentración plasmática de Fluconazol hasta un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería causar un cambio de dosis posológica del Fluconazol en los pacientes que tomen de forma concomitante diuréticos.

– **Rifampicina:**

La administración concomitante de Fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del AUC y un acortamiento del 20% de la semivida del Fluconazol. Por ello, en los pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de Fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra Fluconazol oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos, o pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce una afectación clínicamente significativa en la absorción del Fluconazol.

Efectos del Fluconazol sobre otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol es, además, un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación, hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por el CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con el Fluconazol. Por lo tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con alguno de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida del Fluconazol, su efecto inhibitorio enzimático persiste 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver Contraindicaciones).

– **Alfentanilo:**

Durante el tratamiento concomitante con Fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 mcg/kg) en voluntarios sanos, el AUC₁₀ de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4. Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

– **Amitriptilina, nortriptilina:**

El Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se puede determinar la concentración de 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

– **Anfotericina B:**

La administración concomitante de Fluconazol y anfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antimicótico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans* y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas con *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

– **Anticoagulantes:**

En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antimicóticos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (moretones, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben Fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de Fluconazol y warfarina, el tiempo de protrombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de la warfarina por medio del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes de tipo cumarínico o indanediona a la vez que con Fluconazol, el tiempo de protrombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

– **Benzodiazepinas (de acción corta, p. ej., midazolam, triazolam):**

Después de la administración oral de midazolam, el Fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de Fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de Fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentaron el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados del triazolam durante el tratamiento concomitante con Fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con Fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

– **Carbamazepina:**

Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamazepina del 30% tras la administración concomitante con Fluconazol.

Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

– **Antagonistas de los canales del calcio:**

La isoenzima CYP3A4 está implicada en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, Fluconazol puede aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente en busca de acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Fluconazol.

– **Celecoxib:**

El tratamiento concomitante con Fluconazol (200 mg diarios) y celecoxib (200 mg), aumentó la $C_{máx}$ y el AUC del celecoxib en un 68% y un 134% respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con Fluconazol.

– **Ciclofosfamida:**

El tratamiento combinado con ciclofosfamida y Fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener gran consideración del riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

– **Fentanilo:**

Se ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción del fentanilo con el Fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que el Fluconazol prolonga significativamente la eliminación del fentanilo. Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

– **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:**

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administra Fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por la isoenzima CYP3A4, tales como la atorvastatina y la simvastatina, o por el CYP2C9, como la fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiólisis y se debe controlar la concentración de la creatinincinasa (CK). El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe interrumpirse si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiólisis.

Inmunodepresores (p. ej., ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):

– **Ciclosporina:**

El Fluconazol aumenta significativamente la concentración y el AUC de la ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de Fluconazol 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg por día) hay un incremento de 1,8 veces del AUC de la ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse, reduciendo la dosis de la ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

– **Everolimus**

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

– **Sirolimus**

Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus, debido, presuntamente, a la inhibición del metabolismo de sirolimus vía CYP3A4 y la glucoproteína-P. Puede utilizarse esta combinación, siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

- **Tacrolimús:**
Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimús administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimús a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimús se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimús se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimús administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimús.
- **Losartán:**
Fluconazol inhibe la conversión de losartán en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, mecanismo de acción del losartán. Se recomienda monitorizar de forma continuada la tensión arterial de los pacientes que reciben esta asociación de fármacos.
- **Metadona:**
Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):**
La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81%, respectivamente, cuando se administró concomitantemente con Fluconazol, comparando con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró Fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron un 15% y un 82%, respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.
Aunque no se ha estudiado específicamente, el Fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica a otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej., naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.
- **Fenitoína:**
Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de Fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un aumento del AUC_{24} de la fenitoína del 75% y de la $C_{m\acute{i}n}$ un 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.
- **Prednisona:**
Se ha notificado un caso de un receptor de trasplante de hígado en tratamiento con prednisona que desarrolló una insuficiencia corticosuprarrenal aguda al suspender el tratamiento con Fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses. Probablemente, la retirada de Fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento en el metabolismo de la prednisona. Por tanto, los pacientes que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y Fluconazol deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con Fluconazol.
- **Rifabutina:**
Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutina, aumentando el AUC de la rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en los pacientes a quienes se les administró conjuntamente Fluconazol y rifabutina. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutina.

- **Saquinavir:**
Fluconazol aumenta el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del saquinavir aproximadamente un 50% y un 55%, respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glucoproteína-P.
No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.
- **Sulfonilúreas:**
Se ha demostrado que Fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilúreas (p. ej., clorpropamida, glibenclamida, glipicida, tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilúrea durante el tratamiento concomitante.
- **Teofilina:**
En un estudio de interacción controlado por placebo, la administración de 200 mg diarios de Fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmática de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de desarrollar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo Fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.
- **Alcaloides de la vinca:**
Aunque no se ha estudiado, Fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina), lo que puede producir una neurotoxicidad posiblemente debido a un efecto inhibitorio en el CYP3A4.
- **Vitamina A:**
Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y Fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral, que remitió al suspender el tratamiento con Fluconazol. Puede utilizarse esta combinación, vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC.
- **Voriconazol (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y del CYP3A4):**
La coadministración por vía oral de voriconazol (400 mg cada 12 horas durante 1 día, seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y Fluconazol (400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC $_{\tau}$ del voriconazol en una media del 57% (IC 90%: 20%, 107%) y del 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y Fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la vigilancia de los efectos adversos asociados al voriconazol si este se utiliza secuencialmente después de Fluconazol.
- **Zidovudina:**
Fluconazol aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de zidovudina un 84% y un 74%, respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de Fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.
- **Azitromicina:**

Un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de única dosis oral de 800 mg de Fluconazol, así como el efecto del Fluconazol en la farmacocinética de la azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre el Fluconazol y la azitromicina.

– **Anticonceptivos orales:**

Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados y Fluconazol a dosis múltiples. Fluconazol, a dosis de 50 mg, no produjo efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de Fluconazol, el AUC del etinilestradiol y del levonorgestrel se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de múltiples dosis de Fluconazol a dichas dosis, afecte a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

– **Ivacaftor:**

La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador de la regulación de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), incrementó 3 veces la exposición a ivacaftor y aumentó 1,9 veces la exposición al hidroximetil-ivacaftor (M1). Se recomienda reducir la dosis de ivacaftor a 150 mg una vez al día a los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP3A, como el Fluconazol y la eritromicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de ≤ 150 mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a fluconazol oral durante el primer trimestre se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente 1 caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas ≤ 450 mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente 4 casos adicionales por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue 1,29 (IC del 95 %: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral y 1,98 (IC del 95 %: 1,23 a 3,17) para dosis superiores a 450 mg de fluconazol.

Se han notificado casos de anomalías congénitas múltiples (incluso braquicefalia, displasia de oído, fontanela anterior gigante, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en los niños cuyas madres fueron tratadas durante al menos tres meses o más con dosis altas de Fluconazol (400 a 800 mg al día) para la coccidioidomicosis. No está clara la relación causal entre el Fluconazol y estos acontecimientos.

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

No se debe usar el Fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/c en regímenes prolongados, no debe ser usado durante el embarazo, excepto para tratar infecciones que potencialmente supongan una amenaza para la vida.

Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna, alcanzando concentraciones menores que las plasmáticas. Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única estándar de 200 mg de Fluconazol o menor. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o dosis elevadas de Fluconazol.

Fertilidad

El Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos del Fluconazol sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deber ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver Reacciones adversas) que pueden surgir mientras toman Fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

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

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (> 1/10) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de la alanina aminotransferasa y de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y erupción. A continuación, se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con Fluconazol, según la clasificación de órganos del sistema y frecuencias.

Muy frecuentes (≥ 1/10).

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10).

Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Muy raras (< 1/10.000).

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteraciones del	Temblor	

		gusto		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardiacos			<i>Torsade de pointes</i> (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), prolongación del intervalo QT (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca,		
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), aumentos niveles de aspartato aminotransferasa (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).	Colestasia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), ictericia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), aumento de las concentraciones de bilirrubina (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).	Insuficiencia hepática (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), necrosis hepatocelular (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), hepatitis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), daños hepatocelulares (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)	Erupción medicamentosa* (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), urticaria (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), prurito,	Necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), síndrome de Stevens-Johnson (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver , Advertencias y precauciones especiales de empleo), dermatitis	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

		aumento en la sudoración	exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.		Mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar, astenia, fiebre		

*Incluso erupción medicamentosa fija.

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos son comparables a las observadas en los adultos.

Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis con Fluconazol, con alucinaciones y comportamiento paranoide, de forma concomitante.

Tratamiento

En caso de sobredosis, puede ser adecuado un tratamiento sintomático, con mantenimiento de las constantes vitales y lavado gástrico, si es necesario.

Fluconazol se elimina en gran parte por la orina; por ello, la diuresis forzada aumentará, muy probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye la concentración plasmática aproximadamente al 50%.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología más cercano.

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

(011) 4961-8447

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC

Grupo farmacoterapéutico:

Antimicóticos para uso sistémico, derivados triazólicos

Código ATC: J02A C01.

Mecanismo de acción

El Fluconazol es un fármaco antimicótico triazólico. Su modo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P450 micótico mediado por la desmetilación del 14- α -lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol micótico. La acumulación de 14- α -metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula micótica y puede ser responsable de la actividad antimicótica del Fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 micótico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de Fluconazol, administrada durante un período máximo de hasta 28 días, no afecta a las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 a 400 mg de Fluconazol no tiene un efecto clínicamente significativo en la concentración de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que el Fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta a su metabolismo.

Susceptibilidad *in vitro*

In vitro, Fluconazol muestra actividad antimicótica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluida *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra una sensibilidad reducida a Fluconazol, mientras que *C. krusei* y *C. auris* son resistentes al Fluconazol.

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Mecanismo(s) de resistencia

Candida spp ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antimicóticos azólicos. Se sabe que las cepas micóticas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para el Fluconazol, lo que impacta negativamente en la eficacia clínica e *in vivo*.

Se han comunicado casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, que a menudo tienen una sensibilidad reducida de forma inherente (*C. glabrata*) o resistencia a Fluconazol (por ejemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Tales infecciones pueden requerir un tratamiento antimicótico alternativo.

Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos, en la sensibilidad *in vitro* y en la respuesta clínica (EUCAST-AFST) (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana - subcomité de pruebas de sensibilidad a antimicóticos), se han determinado los puntos de corte del Fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para el Fluconazol, (2007), versión 2). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones humanas. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente

tabla:

Antimicóticos:	Puntos de corte relacionados con especies (S ≤ R>)					Puntos de corte no relacionados con especies ^A S ≤ R >
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsolosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensible, R = Resistente.

A = Puntos de corte no relacionados con especies que se han determinado principalmente en base a con los datos PK/PD y son independientes de la distribución de CMI de especies específicas. Son de utilización para aquellos organismos que no tienen puntos de corte específicos.

-- = No se recomienda la prueba de sensibilidad, ya que las especies son un objetivo deficiente para el tratamiento con este medicamento.

IE = No hay suficiente evidencia de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para el tratamiento con el medicamento.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

Absorción

Por vía oral, el Fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90% respecto a los niveles alcanzados tras la administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 a 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva la concentración plasmática al 90% de la concentración en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

El volumen aparente de distribución se aproxima al total del agua corporal. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11% - 12%).

La penetración del Fluconazol en todos los líquidos corporales estudiados es alta. Los niveles de Fluconazol en la saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis micótica, la concentración de Fluconazol en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente el 80% de la plasmática.

Se alcanzan elevadas concentraciones de Fluconazol, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrino. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de Fluconazol tras 12 días fue 73 mcg/g y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 mcg/g. A la dosis de 150 mg una vez a la semana, la concentración de Fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 mcg/g y 7 días tras la segunda dosis de 7,1 mcg/g.

La concentración de Fluconazol en las uñas tras 4 meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05 µg/g en uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; era aún medible de uñas tomadas 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo o Biotransformación

El Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, sólo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibidor selectivo de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El Fluconazol es también un inhibidor de la isoenzima CYP2C19.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática del Fluconazol es aproximadamente 30 horas. Su eliminación es preferentemente renal; apareciendo en la orina el 80% de la dosis sin modificar. El aclaramiento de Fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y de una dosis diaria o una dosis semanal en el tratamiento del resto de las indicaciones.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en la insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal grave (GFR < 20 ml/min) la semivida aumentó de 30 a 98 horas. Consecuentemente, la reducción de la dosis es necesaria. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y, en menor extensión, por diálisis peritoneal. Después de una sesión de hemodiálisis de 3 horas, alrededor del 50% de se elimina de la sangre.

Farmacocinética en niños

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de cinco estudios: dos estudios de dosis única, dos estudios de dosis múltiples y un estudio en neonatos prematuros. Los datos de uno de los estudios no pudieron ser interpretados debido a los cambios en la formulación durante dicho estudio. Se dispone de datos adicionales de un estudio de uso compasivo.

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

La experiencia con el Fluconazol en neonatos está limitada a estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La edad media a la primera dosis fue de 24 horas (rango 9 a 36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75 a 1,10 kg) en 12 neonatos pretérmino con una media de gestación aproximadamente de 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo; se administraron un máximo de 5 perfusiones intravenosas de Fluconazol de 6 mg/Kg cada 72 horas. La vida media (horas) fue 74 (rango 44 a 185) el primer día, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (rango 30 a 131) el día 7 y 47 (27 a 68) el día 13. El área bajo la curva (mcg·h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (ranho 292 a 734) el día 7 y disminuyó hasta una media de 360 (rango 167 a 566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1.183 (rango 1.070 a 1.470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1.184 (rango 510 a 2.130) el día 7 y hasta 1.328 (rango 1.040 a 1.680) el día 13.

Farmacocinética en los pacientes de edad avanzada

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos con 65 años de edad o mayores que recibieron una

única dosis oral de 50 mg de Fluconazol. Diez de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La $C_{máx}$ fue de 1,54 mcg/ml y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC media fue de $76,4 \pm 20,3$ mcg.h/ml y la semivida media terminal fue de 46,2 horas. Estos datos farmacocinéticos son mayores que los valores análogos descritos para voluntarios varones jóvenes y sanos. El uso concomitante de diuréticos no alteró significativamente el AUC ni la $C_{máx}$. Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0 a 24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado del Fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición en los pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos se observaron efectos únicamente con exposiciones consideradas excesivas frente a la exposición humana máxima, lo que tiene poca relevancia para uso clínico.

Carcinogénesis

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinógeno en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5, 5 y 10 mg/kg por día (aproximadamente 2- 7 veces la dosis recomendada en humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg por día presentaron una incidencia elevada en adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis

El Fluconazol, con o sin activación metabólica, dio negativo en las pruebas de mutagenicidad en 4 cepas de *Salmonella typhimurium*, y en el sistema L5178Y de linfoma de ratón. Estudios citogenéticos *in vivo* (células de médula ósea de murinos tras la administración oral de Fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a 1000 µg/ml de Fluconazol) no mostraron pruebas de mutaciones cromosómicas.

Toxicidad reproductiva

Fluconazol no alteró la fertilidad de ratas macho o hembra tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg/kg o tratadas por vía parenteral con dosis de 5, 25 o 75 mg/kg.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 ó 10 mg/kg; se observó un incremento en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación a las dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis superiores. A dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg se incrementó la embrioletalidad en ratas, y las anomalías fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación craneofacial anormal.

El comienzo del parto se retrasó ligeramente a dosis orales de 20 mg/kg, y se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras, a dosis intravenosas de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en ratas son consistentes con la propiedad específica de la especie de disminución de estrógenos con altas dosis de Fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con Fluconazol (ver Propiedades farmacodinámicas).

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Período de validez

Sin abrir

2 años.

Este medicamento es para un solo uso. Una vez abierto, deseche la solución no utilizada.

Después de la dilución según las instrucciones

Para mezclas con las soluciones mencionadas en Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones, se ha mostrado una estabilidad química y física a 25 °C durante 72 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, las diluciones deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

Precauciones especiales de conservación

No congelar.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Después de abrir el envase o de realizar la dilución:

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver Período de validez.

Naturaleza y contenido del envase

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml se presenta en frascos de polietileno de baja densidad (LDPE).

Caja conteniendo 10, 20, 50 botellas de polietileno de 50 ml.

Caja conteniendo 10, 20, 50 botellas de polietileno de 100 ml.

Caja conteniendo 10, 20, 50 botellas de polietileno de 200 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es de un solo uso. Después del uso, deseche el frasco y todo el contenido restante. No vuelva a conectar botellas usadas parcialmente.

Todo medicamento o resto no utilizado debe desecharse de acuerdo con las regulaciones locales.

La dilución debe realizarse bajo condiciones asépticas. Antes de su uso, la solución tiene que ser inspeccionada visualmente para detectar decoloración o presencia de partículas. La solución sólo debe utilizarse si es transparente y está libre de partículas.

No conecte botellas entre sí. Esta práctica puede provocar una embolia aérea debido al aire residual que se extrae del primer envase antes de la administración del líquido del segundo envase.

La solución debe administrarse con equipamiento estéril usando una técnica aséptica. El equipo debe cebarse con la solución para evitar que entre aire en el sistema.

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml se debe administrar por infusión intravenosa a una velocidad inferior a 10 ml/min.

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml es compatible con las siguientes soluciones:

- a) solución para infusión de glucosa a 200 mg/ml (si se encuentra disponible);
- b) solución de Ringer para infusión;

- c) solución de Hartmann, solución de lactato de Ringer (si se encuentra disponible);
- d) solución de cloruro de potasio a 20 mEq/l en glucosa a 50 mg/ml (si se encuentra disponible);
- e) solución para infusión de bicarbonato sódico a 84 mg/ml (al 8,4%) (si se encuentra disponible);
- f) solución para infusión de cloruro sódico a 9 mg/ml (al 0,9%);
- g) solución para infusión Isofundin (si se encuentra disponible).

Fluconazol puede ser perfundido a través de una vía existente con uno de los fluidos listados arriba. Aunque no se han percibido incompatibilidades específicas, no se recomienda la mezcla antes de la infusión con otros medicamentos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 58.452

Importado por:

B. Braun Medical S.A.

J. E. Uriburu 663 6° piso C.A.B.A.

Argentina

Director Técnico: Mariano Peralta – Farmacéutico.

Elaborado por:

B. Braun Medical S.A.

Ctra. de Terrassa, 121

08191 Rubí (Barcelona)

España

Fecha de la última revisión:



PERALTA MUÑOZ Mariano Adolfo
CUIL 20225342572



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-64937509 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.08 10:42:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.08 10:42:25 -03:00