

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

fluconazol cinsa 50 mg cápsulas duras EFG
fluconazol cinsa 100 mg cápsulas duras EFG
fluconazol cinsa 150 mg cápsulas duras EFG
fluconazol cinsa 200 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de **fluconazol cinsa 50 mg** contiene:

Fluconazol (DOE) 50 mg

Cada cápsula de **fluconazol cinsa 100 mg** contiene:

Fluconazol (DOE) 100 mg

Cada cápsula de **fluconazol cinsa 150 mg** contiene:

Fluconazol (DOE) 150 mg

Cada cápsula de **fluconazol cinsa 200 mg** contiene:

Fluconazol (DOE) 200 mg

Lista completa de excipientes en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

fluconazol cinsa 50 mg: tapa de color granate y cuerpo blanco.

fluconazol cinsa 100 mg: tapa de color granate y cuerpo amarillo-marfil.

fluconazol cinsa 150 mg: tapa de color granate y cuerpo amarillo-naranja.

fluconazol cinsa 200 mg: tapa de color granate y cuerpo granate.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

fluconazol cinsa está indicado en el tratamiento de los siguientes procesos:

1. Candidiasis de las mucosas. Se incluyen las candidiasis orofaríngeas, esofágicas, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutáneas y candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales). Se pueden tratar tanto huéspedes normales como pacientes inmunocomprometidos.
Prevención de las recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.
2. Candidiasis sistémicas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infecciones invasivas por *Candida*, entre las que se incluyen infecciones localizadas en el peritoneo, endocardio, aparato respiratorio, urinario y ojos.

Pueden tratarse también, pacientes con neoplasias, pacientes en unidades de cuidados intensivos, pacientes sometidos a tratamiento con citostáticos o con inmunosupresores o en cualquier otra situación predisponente a infecciones por *Candida*.

3. Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocócica e infecciones en otras localizaciones (pulmonares, cutáneas, etc.).
Pueden ser tratados tanto huéspedes normales, como pacientes con SIDA, trasplantados de órganos o pacientes con otras causas de inmunodepresión. **fluconazol cifa** puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con SIDA.
4. Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (3 o más episodios al año). Balanitis por *Candida*.
5. Prevención de infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias que estén predispuestos a tales infecciones como consecuencia de la quimioterapia o radioterapia.
6. Dermatomicosis, entre las que se incluyen infecciones tales como Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicosis), e infecciones dérmicas por *Candida*.
7. Micosis endémicas profundas, en pacientes inmunocompetentes tales como coccidiomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

Deben tenerse en cuenta las directrices para el uso apropiado de los antimicóticos.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis diaria de **fluconazol cifa** dependerá de la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a un tratamiento de dosis única. El tratamiento de aquellos tipos de infección que requieran múltiples dosis del fármaco se deberá continuar hasta que los parámetros clínicos o los análisis de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido.

Un período de tratamiento inadecuado puede provocar recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o candidiasis orofaríngea recurrente, habitualmente, requieren tratamiento de mantenimiento para prevenir la recaída.

Hay presentaciones orales e intravenosas de fluconazol disponibles y se debe cambiar de la presentación intravenosa a la oral tan pronto como sea posible. Cuando se cambia de la presentación intravenosa a la oral o viceversa no es necesario modificar la dosis diaria del fármaco.

Adultos

1. En el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, la dosis habitual es de 50 a 100 mg diarios durante 7 a 14 días. Si fuera necesario, el tratamiento puede continuarse durante períodos más prolongados en pacientes con compromiso grave de la función inmunitaria. En la candidiasis oral atrófica crónica asociada al uso de prótesis dentales, la dosis habitual es de 50 mg de fluconazol una vez al día durante 14 días, junto con medidas antisépticas locales.

Para otras candidiasis mucosas (excepto la candidiasis vaginal, ver a continuación), como esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis habitualmente eficaz es de 50 a 100 mg al día, administrada durante 14 a 30 días.

Para la prevención de las recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, una vez que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, puede administrarse una única dosis semanal de 150 mg de fluconazol.

2. Para el tratamiento de las candidemias, candidiasis diseminadas u otras infecciones invasivas por *Candida*, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguidos de 200 mg diarios. Según la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica del paciente.
- 3a. Para el tratamiento de la meningitis criptocócica y otras localizaciones de la infección por criptococos, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguida de 200-400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de las infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica del paciente, pero habitualmente oscila entre 6-8 semanas como mínimo para la meningitis criptocócica.
- 3b. Para la prevención de las recidivas de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, una vez que hayan recibido un ciclo completo de tratamiento primario, fluconazol puede administrarse indefinidamente a una dosis diaria de 200 mg.
4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal se administrará una dosis única de 150 mg de fluconazol.

Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente, puede utilizarse una única dosis mensual de 150 mg. La duración del tratamiento debe individualizarse, pero variará entre 4 y 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir una administración más frecuente.

Para la balanitis por *Candida*, debe administrarse una dosis única de 150 mg de fluconazol.

5. La dosis recomendada de fluconazol para la prevención de las candidiasis es de 50-400 mg una vez al día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar la infección fúngica. Para el tratamiento profiláctico de la candidiasis orofaríngea, la dosis recomendada es de 50-100 mg diarios. Para el tratamiento profiláctico de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 50-200 mg diarios. Para pacientes con riesgo elevado de infección sistémica, por ejemplo, pacientes en los que se espera que presenten una neutropenia profunda o prolongada, la dosis recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de fluconazol debe iniciarse varios días antes de la aparición de la neutropenia y continuarse durante los 7 días posteriores a la fecha en la que el recuento de neutrófilos supere el valor de 1000 células por mm^3 .
6. Para el tratamiento de las dermatomicosis, entre las que se incluyen las infecciones como Tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es una dosis diaria de 50 mg o una dosis de 150 mg a la semana. La duración del tratamiento es, normalmente, de 2 a 4 semanas, aunque las Tinea pedis pueden requerir tratamiento durante un período máximo de 6 semanas. Para el tratamiento de las Tinea versicolor, la dosis recomendada es una dosis diaria de 50 mg durante 2 a 4 semanas, o una dosis

semanal de 300 mg durante 2 semanas y en algunos pacientes puede ser necesaria una dosis semanal adicional.

Para *Tinea unguium*, la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento debe continuarse hasta que se sustituya la uña infectada (crezca una uña sana). El crecimiento de una nueva uña en las manos o en los pies, habitualmente requiere entre 3 y 6 meses y entre 6 y 12 meses, respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar enormemente entre los individuos y en función de la edad. Tras un tratamiento con éxito a largo plazo de infecciones crónicas, las uñas pueden ocasionalmente quedar desfiguradas.

7. Para las micosis endémicas profundas, pueden requerirse dosis diarias de 200 a 400 mg durante y hasta 2 años. La duración del tratamiento debe individualizarse, pero varía entre 11 y 24 meses para la coccidiomicosis, 2-17 meses para la paracoccidiomicosis, 1-16 meses para la esporotricosis y 3-17 meses para la histoplasmosis.

Niños

fluconazol cifa posee un amplio índice terapéutico y no presenta problemas de seguridad en niños a las dosis propuestas a continuación; en este tipo de población debe utilizarse únicamente en los casos debidamente justificados.

Al igual que en las infecciones de adultos la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. En los niños no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de adultos. **fluconazol cifa** se administrará en una dosis única diaria.

La dosis recomendada de **fluconazol cifa** para las candidiasis mucosas es de 3 mg/kg/día. Puede utilizarse una dosis de choque de 6 mg/kg el primer día, para obtener más rápidamente los niveles plasmáticos de estado estacionario.

Para el tratamiento de candidiasis sistémicas y de infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6-12 mg/kg/día, dependiendo de la gravedad de la infección.

Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos con riesgo debido a neutropenia tras quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3-12 mg/kg/día dependiendo del grado y la duración de la neutropenia inducida (ver dosificación de adultos).

Para niños con función renal comprometida ver dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Los neonatos excretan **fluconazol cifa** lentamente. En las primeras dos semanas de vida deben utilizarse las mismas dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 horas. En las semanas tercera y cuarta de vida, la dosis debe administrarse cada 48 horas.

Ancianos

Cuando no haya signos de insuficiencia renal, se deben administrar las dosis normales.

En pacientes con insuficiencia renal

fluconazol cifa se excreta predominantemente por orina, como fármaco inalterado. En caso de administrar una sola dosis de **fluconazol cifa** no es necesario ajustarla.

En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) la dosificación se ajustará como se indica a continuación.

En pacientes (incluyendo niños) con alteración de la función renal a los que se administrarán dosis múltiples de fluconazol, debe administrarse una dosis inicial de 50 a 400 mg. Tras esta dosis, la dosificación diaria (dependiendo de la indicación) debe basarse en la tabla siguiente:

<u>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</u>	<u>Porcentaje de dosis recomendado</u>
> 50	100 %
≤ 50 (no diálisis)	50 %
Pacientes sometidos a hemodiálisis	100% después de cada sesión de diálisis

Administración

Las cápsulas deben ingerirse enteras con agua.

4.3 Contraindicaciones

fluconazol cifa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a otros compuestos azólicos relacionados o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la coadministración de fluconazol con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan por el CYP3A4, como cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida y quinidina (ver sección 4.5. “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En raras ocasiones, fluconazol se ha asociado con toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en 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. La hepatotoxicidad de fluconazol ha sido normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento. Los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar el desarrollo de una alteración hepática más grave. La administración de fluconazol deberá interrumpirse si aparecen signos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, valorando la relación beneficio/riesgo.

Algunos derivados azólicos se han asociado a una prolongación del intervalo QT. Raramente se han descrito algunos casos de Torsade de Pointes durante el tratamiento con fluconazol. Aunque no se ha establecido formalmente una asociación entre fluconazol y prolongación del intervalo QT, el fluconazol debería utilizarse con precaución en pacientes con patologías potencialmente proarrítmogénicas como:

- Prolongación congénita o adquirida del intervalo QT
- Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardíaca
- Braquicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas previas
- Administración concomitante de fármacos que no se metabolizan por el CYP3A4 pero que se sabe que prolongan el intervalo QT (Ver sección 4.5. “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia y hipocalcemia deben normalizarse antes de iniciar el tratamiento con fluconazol.

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de CYP3A4. Los pacientes que reciban fluconazol junto a un fármaco con rango terapéutico estrecho (p.ej. warfarina o fenitoína) y que se metabolicen por el CYP2C9 o el CYP3A4 deben vigilarse cuidadosamente (Ver secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.5. “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

No se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina. Se ha demostrado que la halofantrina prolonga el QTc a la dosis terapéutica recomendada y es un sustrato del CYP3A4.

Con escasa frecuencia, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos.

Si un paciente tratado con **fluconazol cifa** por infección fúngica superficial presenta exantema, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan exantemas, deberán ser controlados y el tratamiento con **fluconazol cifa** deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones bullosas o eritema multiforme.

En casos raros, y al igual que con otros azoles, se ha descrito anafilaxia (Ver sección 4.8 “Reacciones adversas”).

Se debe reducir la dosis de fluconazol cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 50 ml/min (Ver sección 4.2. “Posología y forma de administración”).

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas y en las que esté indicado tratamiento a largo plazo con fluconazol, deben adoptar las medidas contraceptivas apropiadas (ver sección 4.6. “Embarazo y lactancia”).

Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 16 años son limitados. Por tanto debe evaluarse el beneficio esperado frente al potencial riesgo del uso de fluconazol en este grupo de pacientes.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia dada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fluconazol inhibe las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. El uso concomitante con fármacos que se metabolicen por esta vía puede producir incrementos en los niveles séricos de estos fármacos.

Alfentanilo (sustrato del CYP3A4): En un estudio de interacción en voluntarios sanos controlado con placebo y cruzado, la administración de una dosis de 400 mg de fluconazol, previo a la administración intravenosa de alfentanilo 20µg/kg produjo un descenso del aclaramiento de alfentanilo del 55% al inhibir su metabolismo, por lo tanto sus efectos pueden prolongarse. Si es necesario el tratamiento concomitante con alfentanilo en pacientes que estén siendo tratados con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de alfentanilo, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Amitriptilina: Se han descrito algunos casos de aumento de concentraciones de amitriptilina y síntomas de toxicidad tricíclica cuando la amitriptilina se administra de forma concomitante con el fluconazol. Se ha descrito el aumento de las concentraciones de nortriptilina, metabolito activo de la amitriptilina, cuando se coadministra con fluconazol con nortriptilina. Debido al riesgo de toxicidad de la amitriptilina, se deberían monitorizar los niveles de amitriptilina y puede ser necesario realizar un ajuste de dosis.

Antagonistas de los canales de calcio (sustrato de CYP3A4): Algunos antagonistas de los canales de calcio de tipo dihidropiridina, incluyendo nifedipino, isradipino, nicardipino, amlodipino y felodipino, se metabolizan a través del CYP3A4. Los estudios presentados en la literatura han documentado un aumento sustancial del edema periférico y/o unas concentraciones séricas elevadas del antagonista del calcio durante el uso concurrente de itraconazol y felodipino, isradipino, nifedipino. Podría producirse también una interacción con fluconazol.

Anticoagulantes (sustrato del CYP2C9): En un estudio de interacción, fluconazol prolongó el tiempo de protrombina (12%), después de la administración de warfarina, en sujetos sanos. Tras su comercialización, como con otros antifúngicos azólicos, se han comunicado acontecimientos con sangrado (hematoma, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes recibiendo fluconazol de forma concomitante con warfarina. El tiempo de protrombina en pacientes que reciban anticoagulantes tipo cumarínico debería ser cuidadosamente monitorizado.

Anticonceptivos orales: Se han desarrollado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales y fluconazol a dosis múltiples. En el estudio en el que se utilizaron 50 mg de fluconazol, no hubo efectos relevantes sobre los niveles hormonales. Sin embargo, utilizando 200 mg diarios de fluconazol, las áreas bajo la curva (AUCs) del etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, la utilización de múltiples dosis de fluconazol a las dosis anteriormente citadas, es poco probable que afecte la eficacia de los contraceptivos orales combinados.

Astemizol (sustrato del CYP3A4): Fluconazol inhibe la isoenzima 3A4 del citocromo P450, lo que puede incrementar los niveles séricos de astemizol y, por lo tanto, el riesgo de arritmias potencialmente mortales, por lo que está contraindicado su uso concomitante (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

Benzodiazepinas (sustrato del CYP3A4) (midazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam, etc.): Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser mayor tras la administración oral de fluconazol que con la administración endovenosa. 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.

Celecoxib (sustrato de CYP2C9): En un estudio el tratamiento concomitante de celecoxib 200 mg diarios y fluconazol 200 mg diarios produjo un aumento de un 68 % y 134 % del C_{max} y de AUC del celecoxib, respectivamente. Esta interacción se cree que es debida a la inhibición del metabolismo celecoxib por el citocromo P450 2C9. Se recomienda reducir la dosis de celecoxib a la mitad en los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol.

Ciclosporina (sustrato del CYP3A4): En un estudio farmacocinético realizado en pacientes trasplantados renales, se comprobó que una dosis de 200 mg diarios de fluconazol incrementó ligeramente las concentraciones de ciclosporina. Sin embargo, en otro estudio de dosis múltiples, utilizando 100 mg diarios de fluconazol, no se afectaron los niveles de ciclosporina en pacientes trasplantados de médula ósea. Por ello, se recomienda la monitorización de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que estén recibiendo fluconazol.

Cisaprida (sustrato del CYP3A4): En pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida han sido descritas alteraciones cardiológicas entre las que se incluye la torsade de pointes. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

Didanosina: La coadministración de didanosina y fluconazol parece segura y parece que fluconazol tiene un efecto reducido en la farmacocinética o eficacia de la didanosina. Sin embargo, es importante monitorizar la respuesta al fluconazol. Puede ser útil escalar la dosis de fluconazol antes de administrar didanosina.

Fenitoína (sustrato del CYP2C9): La administración concomitante de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de fenitoína hasta un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar concomitantemente ambos fármacos, los niveles de fenitoína deberán ser monitorizados y ajustar la dosis de fenitoína para mantener los niveles terapéuticos.

Halofantrina (sustrato de CYP3A4): Los fármacos que inhiben la vía CYP3A4 inhiben el metabolismo de la halofantrina.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la co-administración de múltiples dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que estaban recibiendo fluconazol, incrementó las concentraciones plasmáticas de fluconazol hasta un 40%. Un efecto de este tipo no necesitará un cambio en el régimen de dosificación de fluconazol, en pacientes que estén recibiendo simultáneamente diuréticos, aunque el prescriptor deberá tenerlo en cuenta.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (sustrato de CYP2C9 o CYP3A4): El riesgo de miopatía se incrementa cuando fluconazol se administra de forma concomitante con inhibidores de HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el CYP3A4, como la atorvastatina y la simvastatina o por el CYP2C9, como la fluvastatina. Pueden producirse incrementos individuales de hasta un 200% en el área bajo la curva (AUC) de fluvastatina como consecuencia de la interacción entre fluvastatina y fluconazol. Se recomienda precaución si se considera necesaria la administración concomitante de fluconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y puede ser necesario reducir la dosis de estos últimos. Se debe vigilar si los pacientes presentan síntomas de miopatía o rabdomiolisis y las concentraciones séricas de creatina quinasa (CK). Se debe suspender el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa si se observa una elevación marcada de los niveles de CK o si se diagnostica o se sospecha una posible miopatía o rabdomiolisis.

Inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir): Se metabolizan a través del citocromo P 450. Se han descrito cambios en la farmacocinética de estos fármacos cuando se utilizan concomitantemente con el fluconazol. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis. Los pacientes deben controlarse estrictamente.

Losartan (sustrato CYP2C9): El fluconazol inhibe la conversión del losartán a su metabolito activo (E-3174), que es responsable de una buena parte de la actividad antagonista del receptor de angiotensina II que se observa durante el tratamiento con losartán. El tratamiento concomitante con fluconazol puede producir un aumento de las concentraciones de losartán y un descenso de las concentraciones de su metabolito activo. Se recomienda controlar la tensión arterial de los pacientes que reciban la combinación de estos dos fármacos.

Nevirapina: El uso concomitante de fluconazol y nevirapina produce un incremento del 100% en los niveles plasmáticos en comparación con los niveles plasmáticos observados con la administración de

nevirapina exclusivamente. Por tanto, los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y nevirapina deben vigilarse de forma estricta.

Prednisona (sustrato de CYP3A4): Se ha comunicado que un receptor de un trasplante hepático que estaba siendo tratado con prednisona sufrió una crisis adisoniana cuando se suspendió el tratamiento con fluconazol que había estado recibiendo durante 3 meses. La retirada del probablemente produjo un aumento en la actividad de CYP3A4, lo que provocó un aumento de la degradación de prednisona. Por tanto, cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol a pacientes que están recibiendo concomitantemente prednisona por un tiempo prolongado, debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes en busca de síntomas de insuficiencia adrenal.

Rifabutin (sustrato del CYP3A4): Se ha descrito que existe una interacción cuando fluconazol se administra de forma concomitante con rifabutin, produciéndose una elevación de los niveles séricos de rifabutin. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciban rifabutin y fluconazol de forma concomitante deberían ser controlados cuidadosamente.

Rifampicina (inductor del CYP450): La administración simultánea de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del área bajo la curva (AUC) y un 20% de acortamiento de la semivida de fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de fluconazol.

Sulfonilureas (sustrato del CYP2C9): Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), administradas de forma concomitante, en voluntarios sanos. Fluconazol y las sulfonilureas pueden ser administrados conjuntamente a pacientes diabéticos, pero debe considerarse la posibilidad de que pueda producirse un episodio hipoglucémico.

Tacrolimus (sustrato del CYP3A4): Se han descrito casos de interacción cuando fluconazol se administra de forma concomitante con tacrolimus, produciéndose una elevación de los niveles séricos de tacrolimus. Se han descrito casos de nefrotoxicidad en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y tacrolimus. Los pacientes que reciban tacrolimus y fluconazol de forma concomitante deberían ser controlados cuidadosamente.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la cifra media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o sean pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados mientras estén recibiendo fluconazol, por si aparecen signos de toxicidad por teofilina, en cuyo caso, se deberá modificar apropiadamente el tratamiento.

Terfenadina (con dosis de 400 mg de fluconazol o superiores; sustrato del CYP3A4): Dada la aparición de disrritmias cardiacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina, se han realizado estudios de interacción. Un estudio realizado 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 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. (Ver apartado 4.3. Contraindicaciones).

Trimetrexato: El fluconazol puede inhibir el metabolismo del trimetrexato e incrementar las concentraciones plasmáticas de trimetrexato. Si no es posible evitar la administración concomitante de ambos fármacos se debe controlar cuidadosamente la toxicidad y los niveles séricos de trimetrexato.

Zidovudina: Dos estudios farmacocinéticos han mostrado unos incrementos de los niveles de zidovudina, causados muy probablemente por la disminución de la conversión de zidovudina en su principal metabolito. Un estudio determinó los niveles de zidovudina en pacientes con SIDA o con CRS antes y después de la administración de 200 mg de fluconazol al día durante 15 días. Se observó un incremento significativo del área bajo la curva de zidovudina (20%). Un segundo estudio randomizado, de dos períodos, cruzado, con dos tratamientos, estudió los niveles de zidovudina en pacientes infectados con el VIH. En dos ocasiones, con un intervalo de 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada 8 horas con o sin 400 mg de fluconazol diarios durante 7 días. El AUC de zidovudina aumentó significativamente (74%) durante la administración conjunta con fluconazol. Aquellos pacientes que estén recibiendo esta asociación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina.

Interacciones farmacodinámicas:

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Se han comunicado algunos casos que indican que el fluconazol puede tener un potencial para inducir una prolongación del intervalo QT dando lugar a arritmias cardíacas graves. Los pacientes tratados de forma concomitante con fluconazol y otros fármacos que prolongan el intervalo QT deben vigilarse cuidadosamente, dado que no se puede excluir un efecto aditivo.

Anfotericina B: Estudios animales *in vitro* e *in vivo* han indicado que puede existir un cierto antagonismo entre la anfotericina B y los derivados azólicos. El mecanismo de acción de los imidazoles consiste en inhibir la síntesis de ergosteroles en las membranas celulares fúngicas. La anfotericina B actúa uniéndose a los esteroides en la membrana celular y alterando la permeabilidad de la misma. Los efectos clínicos de este antagonismo son desconocidos actualmente y podría ocurrir un efecto similar con la anfotericina B y el complejo colesteryl-sulfato.

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción con otros fármacos, no se descarta la posible aparición de otras interacciones farmacológicas similares.

4.6 Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes. Se han descrito casos de múltiples anomalías congénitas en niños cuyas madres fueron tratadas durante 3 meses o más con altas dosis de fluconazol (400-800 mg/día) por coccidiomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos acontecimientos no es clara. Se han visto efectos adversos fetales en animales pero sólo con grandes dosis, asociadas con toxicidad materna. No hubo efectos fetales con 5 o 10 mg/kg; se observaron incrementos en variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retrasos en la osificación con 25 y 50 mg/kg o dosis superiores. Con dosis entre 80 mg/kg (aproximadamente 20-60 veces la dosis recomendada en humanos) y 320 mg/kg aumentó la embriofetalidad en ratas y anomalías fetales incluyendo alteraciones costales, paladar hendido y osificación craneofacial anormal. Estos efectos son consistentes con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y puede ser resultado de los efectos conocidos del descenso de estrógenos en el embarazo, organogénesis y parto. Deberá evitarse la administración durante el embarazo, excepto en

pacientes con infecciones fúngicas graves o potencialmente fatales, si el efecto beneficioso previsto por el uso de fluconazol puede superar los posibles riesgos para el feto.

Uso durante la lactancia: Las concentraciones de fluconazol en leche materna son similares a las concentraciones plasmáticas, por lo que no se recomienda el empleo de fluconazol durante el período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El fluconazol no tiene efecto o tiene un efecto insignificante en la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron observados en ensayos clínicos en 4.048 pacientes que recibieron fluconazol durante 7 o más días:

Órgano/ Sistema	Muy Frecuentes >1/10	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1,000, <1/100	Raras >1/10,000, <1/1,000	Muy raras <1/10,000
Generales y alteraciones en el lugar de la administración			fatiga, malestar, astenia, fiebre		
Sistema nervioso		Cefalea	convulsiones, mareos, parestesia, temblores, vértigo. Sequedad de la boca, sudoración.		
Piel y tejido subcutáneo		rash cutáneo	Prurito	Alteraciones exfoliativas de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson)	
Gastrointestinal		Nausea y vómitos dolor abdominal, diarrea	Anorexia, estreñimiento, dispepsia, flatulencia		
Músculoesquelético y tejido conjuntivo			Mialgia		
Psiquiátricos			Insomnio, somnolencia		
Sistema hepatobiliar		Aumento clínicamente significativos de SGOT, SGPT y de la fosfatasa alcalina.	Colestasis daño hepatocelular, ictericia, Hepatitis aumento clínicamente	Necrosis hepática	

Órgano/ Sistema	Muy Frecuentes >1/10	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1,000, <1/100	Raras >1/10,000, <1/1,000	Muy raras <1/10,000
			significativo de la bilirrubina total.		
Orgános sensoriales			Alteración del gusto		
Sangre y sistema linfático			Anemia		
Sistema Inmunológico				Anafilaxia	

Las reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente en los pacientes infectados con SIDA (21%) que en los pacientes no infectados (13%). Sin embargo el perfil de reacciones adversas de los pacientes infectados por SIDA fue similar al de los pacientes no infectados.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas bajo circunstancias donde no se ha confirmado una clara relación con el tratamiento (p.ej. en estudios abiertos después de recibir la autorización de comercialización):

Angioedema, edema facial, alopecia, necrosis tóxica epidérmica, leucopenia incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia, fallo hepático, hepatitis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokaliemia

4.9 Sobredosis

Se han comunicado casos de sobredosis con fluconazol y un caso de un paciente de 42 años infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana que presentó alucinaciones y un comportamiento paranoide tras comunicar que había ingerido 8.200 mg de fluconazol. El paciente fue ingresado en el hospital y el cuadro se resolvió en 48 horas.

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

Fluconazol se elimina predominantemente por la orina; por ello, la diuresis forzada incrementará, muy probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicótico de uso sistémico, derivado triazólico.

Código ATC: J02AC01

Propiedades generales

Fluconazol es un fármaco antifúngico bis-triazólico, perteneciente a la nueva clase de antifúngicos triazólicos.

Fluconazol es un inhibidor potente y específico de la síntesis fúngica de esteroides. Fluconazol es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450. Una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un período máximo de hasta 28 días, ha demostrado que no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil.

Una dosis diaria de 200-400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

La mayoría de los hongos muestran *in vivo* una sensibilidad a fluconazol superior a la que muestran *in vitro*. Esta es una situación común a todos los fármacos antifúngicos azólicos.

Fluconazol ha demostrado ser activo en una amplia variedad de modelos animales de infección fúngica. Dicha actividad ha quedado demostrada en micosis oportunistas, tales como infecciones por *Candida* spp., entre las que se incluyen candidiasis sistémicas en animales inmunocomprometidos; infecciones por *Cryptococcus neoformans*, entre las que se incluyen infecciones intracraneales; infecciones por *Microsporium* spp., e infecciones por *Trichophyton* spp.

Fluconazol también ha demostrado ser activo en modelos animales de micosis endémicas, entre las que se incluyen infecciones por *Blastomyces dermatitidis*; infecciones por *Coccidioides immitis*, incluyendo infección intracraneal; e infecciones por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

Se han comunicado casos aislados ocasionales de *Candida albicans* resistentes a fluconazol en pacientes con SIDA recibiendo tratamientos prolongados. Como con anfotericina B y cualquier otro fármaco antiinfeccioso, pueden aparecer casos aislados resistentes a un tratamiento específico especialmente en pacientes inmunocomprometidos que reciben tratamiento con ese fármaco.

Las infecciones causadas por *Aspergillus* no deben tratarse con fluconazol.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa. Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras 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 postdosis con una semivida de eliminación de aproximadamente 30 horas.

Los niveles séricos máximos alcanzados después de dosis repetidas de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg son 2.2 mg/ml, 4.8 mg/ml, 10.1 mg/ml, 16.0 mg/ml y 18.9 mg/ml, respectivamente.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis más alta el primer día, doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya al segundo día. El volumen aparente de distribución se aproxima al total del agua corporal. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

La penetración de fluconazol en todos los fluidos corporales estudiados es alta. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica, 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 ecrico. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol tras doce días fue 73 µg/g, y siete días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg una vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día siete era 23,4 µg/g y siete días tras la segunda dosis aún era de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas tras cuatro 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; fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas seis meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo

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.

Eliminación

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.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis genital y de una dosis diaria o una dosis semanal en el tratamiento del resto de las micosis donde esté indicado.

Farmacocinética en niños

La semivida de eliminación plasmática en niños es de aproximadamente 20 horas (después del periodo neonatal) y el volumen de distribución es aproximadamente 1l/kg.

- Al inicio de la pubertad, estos valores son comparables con los observados en adultos
- Sin embargo, los niños prematuros, presentan una semivida de eliminación plasmática del fluconazol mayor (aproximadamente 70 horas) y un mayor volumen de distribución (1.2-2.3 l/kg) comparado con niños que han nacido dentro de los periodos normales de gestación.
- Durante las primeras semanas de vida y en el periodo neonatal, el aclaramiento plasmático de fluconazol aumento (y por tanto, la semivida de eliminación plasmática disminuye).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2.5, 5 ó 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día presentaron una incidencia elevada de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis

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

Alteración de la fertilidad

Fluconazol no alteró la fertilidad de ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg o tratadas por vía parenteral con dosis de 5, 25 ó 75 mg/kg, aunque el parto se retrasó ligeramente con dosis de 20 mg/kg, p.o. En un estudio perinatal por vía intravenosa en ratas, con dosis de 5, 20 y 40 mg/kg, se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras tratadas con dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la dosis recomendada en humanos) y de 40 mg/kg, pero no con dosis de 5 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de abortos fetales y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosificación. 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 apartado 5.1. Propiedades Farmacodinámicas).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón pregelatinizado sin gluten, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, lactosa monohidrato y laurilsulfato de sodio.

Cápsula de gelatina dura compuesta de:

- **fluconazol cinfa 50 mg:** gelatina, dióxido de titanio (E-171), indigotina (E-132) y eritrosina (E-127).
- **fluconazol cinfa 100 mg:** gelatina, dióxido de titanio (E-171), amarillo de quinoleína (E-104) y eritrosina (E-127)
- **fluconazol cinfa 150 mg:** gelatina, dióxido de titanio (E-171), indigotina (E-132), amarillo de quinoleína (E-104) y eritrosina (E-127)
- **fluconazol cinfa 200 mg:** gelatina, dióxido de titanio (E-171), indigotina (E-132) y eritrosina (E-127)

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Las cápsulas se acondicionan en blisters de PVC-PVDC/Aluminio.

fluconazol cinfa[®] 50 mg cápsulas se presenta en envases de 7 y 500 (Envase clínico) cápsulas.

fluconazol cinfa[®] 100 mg cápsulas se presenta en envases de 7 y 100 (Envase clínico) cápsulas.

fluconazol cinfa[®] 150 mg cápsulas se presenta en envases de 1, 4 y 100 (Envase clínico) cápsulas.

fluconazol cinfa[®] 200 mg cápsulas se presenta en envases de 7 y 100 (Envase clínico) cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de manipulación

No se requieren precauciones especiales en la utilización de esta especialidad.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10
Polígono Areta
316200 HUARTE-PAMPLONA (Navarra)- España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

fluconazol cinfa 50 mg cápsulas duras EFG: 67.927
fluconazol cinfa 100 mg cápsulas duras EFG: 67.929
fluconazol cinfa 150 mg cápsulas duras EFG: 67.928
fluconazol cinfa 200 mg cápsulas duras EFG: 67.926

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO