

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Nota: Esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto es la versión válida en el momento de la Decisión de la Comisión.

Tras la emisión de la Decisión de la Comisión las Autoridades Competentes de cada Estado Miembro, en coordinación con el Estado Miembro de Referencia, actualizarán la información del producto según sea necesario. Por consiguiente, esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto puede no representar necesariamente el texto actual.

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg cápsulas duras.

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 150 mg de fluconazol.

Excipientes: cada cápsula dura contiene además 149,12 mg de lactosa monohidratada.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cada capsula de gelatina dura de 150 mg tiene el cuerpo y la tapa de color azul turquesa con la palabra “Pfizer” y el código “FLU-150” impresos con tinta negra. El tamaño de la cápsula es del nº 1.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diflucan está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en adultos (ver sección 5.1):

- Candidiasis vaginal aguda cuando no sea apropiada la terapia local.
- Balanitis por *Candida* cuando no sea apropiada la terapia local.

La terapia puede ser instaurada antes de conocerse los resultados de los cultivos y de otras pruebas de laboratorio; sin embargo, una vez que los resultados estén disponibles, se debe ajustar la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Dosis única de 150 mg

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Cuando no haya evidencia de insuficiencia renal, deben administrarse las dosis normales.

Pacientes con insuficiencia renal

Fluconazol se excreta fundamentalmente por orina como sustancia activa inalterada. No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en la población pediátrica. Los datos actualmente disponibles para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección 4.8. Si el tratamiento es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años de edad), se debe establecer la misma posología que para adultos.

Método de administración

Las cápsulas deben ser tragadas enteras con independencia de la ingesta de comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento 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 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban fluconazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sistema renal

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal. (ver sección 4.2)

Sistema hepatobiliar

Fluconazol se ha asociado con casos raros de 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. Habitualmente, la hepatotoxicidad de fluconazol ha sido 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. 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 su 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, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición.

Diflucan debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y que se metabolicen a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).

Halofantrina

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 4.5).

Reacciones dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis 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 por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia (ver sección 4.3).

Citocromo P450

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 Diflucan y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Las cápsulas contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre las que se incluye *torsades de pointes* en 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 sección 4.3).

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. 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. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). 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 de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una

prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

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 pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3).

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 y casos raros de *torsades de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección 4.3).

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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 incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver sección 4.4).

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

Efecto de otros medicamentos en fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del 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.

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

Efectos de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por 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 de fluconazol, el efecto inhibitorio enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3)

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/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: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 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 antifúngico 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 por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, 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 protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Benzodiacepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, 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 de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiacepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamacepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamacepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar 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 al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C_{max} y el AUC de 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 y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de 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 de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina, y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (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 rabdomiolisis.

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

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

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

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

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan 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 losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la C_{max} 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, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de 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 fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC₂₄ de fenitoína del 75 % y de la C_{min} del 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 corticoadrenal 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 corticoadrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

Rifabutina: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutina, aumentando el AUC de rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en 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_{max} de 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 glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

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 tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar 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) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre 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 relacionados con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9 y 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 día 1, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la C_{max} y el AUC $_{\tau}$ de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 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 monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la C_{max} 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: En 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 una única dosis oral de 800

mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y 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 de etinil-estradiol y de 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 la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

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

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No debe ser utilizado fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe ser usando 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:

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Diflucan sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 4.8) que pueden surgir mientras toman Diflucan y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

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 Diflucan, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
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, alteración del gusto,	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			<i>torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver sección 4.4)	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (ver sección 4.4),	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (ver sección 4.4)	Erupción medicamentosa (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido		Mialgia	

conjuntivo			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

Población pediátrica:

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

4.9 Sobredosificación

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

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 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

ATC classification

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos. Código ATC: J02 AC01

Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico 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 efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Sensibilidad *in vitro*

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol.

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 PK/PD

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Candida spp.* En estudios clínicos, existe una correlación 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 candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones causadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismos de resistencia

Candida spp. ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para 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 con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), 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 antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para 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 de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S</R>)					Puntos de corte no relacionados con especies A
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	S</R>
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 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 es un objetivo pobre para la terapia con este medicamento.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

Absorción

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. 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 de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

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 líquidos 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 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 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 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 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibidor selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5). Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19.

Excreción

La semivida de eliminación plasmática de 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.

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (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% se elimina desde la sangre.

Farmacocinética en niños:

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple y un estudio en neonatos prematuros. Los datos de un estudio 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 µg.h/ml. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de 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 de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de 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 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. 7 pacientes completaron el protocolo; se administraron un máximo de 5 perfusiones intravenosas de fluconazol de 6 mg/Kg cada 72 horas. La semivida media (horas) fue 74 (rango 44 a 185) el día 1, 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 (microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el día 1 y se incrementó hasta una media de 490 (rango 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 1183 (rango 1070 a 1470) el día 1 y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1184 (rango 510 a 2130) el día 7 y hasta 1328 (rango 1040 a 1680) el día 13.

Farmacocinética en 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. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La C_{max} fue de 1,54 µg/ml y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de 76,4±20,3 µg.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_{max} . Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición de fluconazol en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de éste grupo.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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.

Toxicidad reproductiva

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.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 o 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 las 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 craneo-facial 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. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad específica de especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Dióxido de sílice coloidal

Estearato de magnesio

Lauril sulfato sódico.

Composición de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Azul patente V(E131)

Tinta de impresión:

Laca especial para tintas (Shellac), óxido de hierro negro, alcohol N-butílico, alcohol deshidratado, agua purificada, propilenglicol, alcohol metilado industrial, solución de amonio concentrado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cápsulas de 150 mg: blister transparente de PVC/Aluminio o blister blanco opaco de PVC/PVDC/Aluminio.

Cada envase contiene 1 cápsula dura

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada acerca de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia} [Para ser completado a nivel nacional]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg cápsulas duras.

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg cápsulas duras.

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg cápsulas duras.

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 200 mg cápsulas duras.

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de fluconazol.

Excipientes: cada cápsula dura contiene además 49,70 mg de lactosa monohidratada.

Cada cápsula dura contiene 100 mg de fluconazol.

Excipientes: cada cápsula dura contiene además 99,41 mg de lactosa monohidratada.

Cada cápsula dura contiene 150 mg de fluconazol.

Excipientes: cada cápsula dura contiene además 149,12 mg de lactosa monohidratada.

Cada cápsula dura contiene 200 mg de fluconazol.

Excipientes: cada cápsula dura contiene además 198,82 mg de lactosa monohidratada.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

La cápsula de gelatina dura de 50 mg tiene el cuerpo blanco y la tapa de color azul turquesa con la palabra “Pfizer” y el código “FLU-50” impresos con tinta negra. El tamaño de la cápsula es del n° 4.

La cápsula de gelatina dura de 100 mg tiene el cuerpo blanco y la tapa de color azul con la palabra “Pfizer” y el código “FLU-100” impresos con tinta negra. El tamaño de la cápsula es del n° 2.

La cápsula de gelatina dura de 150 mg tiene el cuerpo y la tapa de color azul turquesa con la palabra “Pfizer” y el código “FLU-150” impresos con tinta negra. El tamaño de la cápsula es del n° 1.

La cápsula de gelatina dura de 200 mg tiene el cuerpo blanco y la tapa de color violeta con la palabra “Pfizer” y el código “FLU-200” impresos con tinta negra. El tamaño de la cápsula es del n° 0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diflucan está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4)
- Coccidioidomicosis (ver sección 4.4)
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.

- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente cuando la terapia local no sea apropiada.
- Balanitis por *Candida* cuando la terapia local no sea apropiada.
- Dermatomicosis, incluidas las producidas por *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando la terapia sistémica esté indicada.
- Tratamiento de la infección por *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando los tratamientos de elección no se consideren apropiados.

Diflucan está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
- Recaídas de Candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes infectados con SIDA quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año).
- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre) (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Diflucan se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos. Diflucan puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias (ver sección 4.4).

La terapia puede ser instaurada 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 la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorios indiquen que la infección fúngica 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 ser incrementada a 800 mg al día.
	- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg al día	Indefinido a la dosis de 200mg al día

Coccidiomicosis		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 cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	- Candiduria	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo.
	- 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 base, puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda. - Balanitis por <i>Candida</i>	150 mg	Dosis única

	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año).	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento.	Dosis de mantenimiento de 6 meses.
Dermatomicosis	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - Infecciones por <i>Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas. En caso de infección por <i>Tinea pedis</i> puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg una vez a la semana	1 a 3 semanas
		50 una vez al día	2 a 4 semanas
	- <i>tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de la uñas de manos o pies puede requerir de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas
Profilaxis de la infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células/mm ³ .

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver “Pacientes con insuficiencia renal”).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a 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 a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Aclaramiento 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 aclaramiento de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Diflucan se administra como una dosis única diaria.

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en “*Pacientes con insuficiencia 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
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocócica en 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 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 adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años):

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en población pediátrica. Los datos de seguridad disponibles para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección 4.8. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

Neonatos a término (0 a 27 días):

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término (ver sección 5.2).

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 excederse 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 excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

Método de administración

Diflucan se puede administrar oralmente o mediante perfusión 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.

Las cápsulas deben tragarse enteras con independencia de la ingesta de alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento 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 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban fluconazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 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, Diflucan 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 (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Sistema renal

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

Sistema hepatobiliar

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de 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. Habitualmente, la hepatotoxicidad de 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 deben consultar a su 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 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.

Diflucan debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).

Halofantrina

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 4.5).

Reacciones Dermatológicas

Raramente, 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 por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia (ver sección 4.3).

Citocromo P450

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 Diflucan y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Las cápsulas contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre las que se incluye *torsades de pointes* en 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 sección 4.3).

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. 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. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). 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 de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

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 pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3).

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 y casos raros de *torsades de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección 4.3).

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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 incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver sección 4.4).

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

Efecto de otros medicamentos en fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del 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.

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

Efectos de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por 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 de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3)

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

Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 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 antifúngico 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 por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, 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 protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Benzodiacepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, 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 de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiacepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamacepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamacepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar 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 al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C_{max} y el AUC de 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 y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de 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 de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina, y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (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 rabdomiolisis.

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

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

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

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

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan 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 losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la C_{max} 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, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de 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 fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC₂₄ de fenitoína del 75 % y de la C_{min} del 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 corticoadrenal 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 rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en 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_{max} de 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 glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

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 tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar 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) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre 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 relacionados con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9 y CYP3A4): La coadministración por vía oral de voriconazol(400 mg cada 12 horas durante 1día 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 $C_{\max}$ y el AUC_{τ} de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 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 monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la $C_{\max}$ 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: En 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 una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y 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 de etinil-estradiol y de 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 la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

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

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No debe ser utilizado fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o 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:

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Diflucan sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 4.8) que pueden surgir mientras toman Diflucan y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

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 Diflucan, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
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, alteración del gusto,	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			<i>Torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver sección	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (ver sección 4.4)	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular (ver sección 4.4)

	4.4)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (ver sección 4.4)	Erupción medicamentosa (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

Población pediátrica:

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

4.9 Sobredosificación

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

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 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

ATC classification

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos. Código ATC: J02 AC01

Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico 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 mg a 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 varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Sensibilidad *in vitro*

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol.

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 PK/PD

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Candida spp*. En estudios clínicos, existe una correlación 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 candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones chuzadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismos de resistencia

Candida spp ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para 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 con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), 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 antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para 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 de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S</R>)					Puntos de corte no relacionados con especies A
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	S</R>
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 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 es un objetivo pobre para la terapia con este medicamento.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

Absorción

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. 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 de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

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 líquidos 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 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 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 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 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibido selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5). Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19.

Excreción

La semivida de eliminación plasmática de 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.

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{GFR} < 20 \text{ ml/min}$) 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% se elimina desde la sangre.

Farmacocinética en niños

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple 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 $38 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de 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 de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de 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 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 (microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (rango 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 1183 (rango 1070 a 1470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1184 (rango 510 a 2130) el día 7 y hasta 1328 (rango 1040 a 1680) el día 13.

Farmacocinética en 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. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La C_{max} fue de $1,54 \mu\text{g/ml}$ y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 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_{max} . Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol ($0,124 \text{ ml/min/kg}$) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición de en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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.

Toxicidad reproductiva

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.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 o 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 las 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 craneo-facial 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. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad específica de especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Dióxido de sílice coloidal
Estearato de magnesio
Lauril sulfato sódico.

Composición de la cápsula:

Cápsulas de 50 mg:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Azul patente V(E131)

Cápsulas de 100 mg:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Eritrosina (E127)
Azul patente V(E131)

Cápsulas de 150 mg:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Azul patente V(E131)

Cápsulas de 200 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)
Eritrosina (E127)
Índigo carmín (E132)

Tinta de impresión:

Laca especial para tintas (Shellac), óxido de hierro negro, alcohol N-butílico, alcohol deshidratado, agua purificada, propilenglicol, alcohol metilado industrial, solución de amonio concentrado, alcohol isopropílico, hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cápsulas de 50 mg y 150 mg: blister transparente de PVC/Aluminio o blister blanco opaco de PVC/PVDC/ Aluminio.

Cápsulas de 100 mg y 200 mg: blister transparente de PVC/Aluminio o blister blanco opaco de PVC/Aluminio.

Cada envase contiene 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 o 500 cápsulas duras

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada acerca de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia} [Para ser completado a nivel nacional]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 5 mg/ml solución oral.
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución oral contiene 5 mg de fluconazol.

Excipientes: cada 1 ml contiene además 0,1334 g de sacarosa y 0,9635 g de glicerol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución transparente, incolora o ligeramente amarilla más viscosa que el agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diflucan está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4)
- Coccidioidomicosis (ver sección 4.4)
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente cuando la terapia local no sea apropiada.
- Balanitis por *Candida* cuando la terapia local no sea apropiada.
- Dermatomicosis, incluidas las producidas por *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando la terapia sistémica esté indicada.
- El tratamiento de la infección por *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando los tratamientos de elección no se consideren apropiados.

Diflucan está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
- Recaídas de Candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes infectados con SIDA quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año)
- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre) (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Diffucan se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos. Diffucan puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias (ver sección 4.4).

La terapia puede ser instaurada 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 la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorios indiquen que la infección fúngica 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 ser incrementada a 800 mg al día.
	- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg al día	Indefinido a la dosis de 200mg al día
Coccidiomicosis		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 cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.

	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	- Candiduria	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo.
	- 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 base, puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda. - Balanitis por <i>Candida</i>	150 mg	Dosis única
	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año).	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento.	Dosis de mantenimiento de 6 meses.
Dermatomicosis	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - Infecciones por <i>Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas. En caso de infección por <i>Tinea pedis</i> puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg una vez a la semana	1 a 3 semanas
		50 una vez al día	2 a 4 semanas

	- <i>tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de la uñas de manos o pies puede requerir de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas
Profilaxis de la infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrofilos se eleve por encima de 1000 células/mm ³ .

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver “*Pacientes con insuficiencia renal*”).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a 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 a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Aclaramiento 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 aclaramiento de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Diflucan se administra como una dosis única diaria.

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en “*Pacientes con insuficiencia 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 criptocóccica	Dosis: 6 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptococcica en 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 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 adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años):

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en población pediátrica. Los datos de seguridad disponibles para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección 4.8. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

Neonatos a término (0 a 27 días):

Los neonatos excretan fluconazol lentamente.

Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término (ver sección 5.2).

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 excederse 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 excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

Método de administración

Diflucan se puede administrar oralmente o mediante perfusión 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.

Diflucan puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento 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 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban fluconazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 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, Diflucan 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 (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Sistema renal

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

Sistema hepatobiliar

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de 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. Habitualmente, la hepatotoxicidad de 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 deben consultar a su 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 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.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).

Halofantrina

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 4.5).

Reacciones dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis 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 por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia (ver sección 4.3).

Citocromo P450

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 Diflucan y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Diflucan solución oral contiene glicerol. Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerol.

Diflucan solución oral contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar éste medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre las que se incluye *torsades de pointes* en 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 sección 4.3).

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. 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. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está

contraindicado (ver sección 4.3). 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 de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

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 pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3).

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 y casos raros de *torsades de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección 4.3).

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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 incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver sección 4.4).

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

Efectos de otros medicamentos en fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del 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.

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

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por 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 de fluconazol, el efecto inhibitorio enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3)

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/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: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 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 antifúngico 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 por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, 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 warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protrombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Benzodiacepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, 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 de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiacepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamacepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamacepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar 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 al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C_{max} y el AUC de 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 y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de 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 de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina, y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (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 rabdomiolisis.

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

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

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

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

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan 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 losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la C_{max} 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, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de 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 fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC₂₄ de fenitoína del 75 % y de la C_{min} del 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 corticoadrenal 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 rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en 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_{max} de 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 glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

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 tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar 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) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre 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 relacionados con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9 y 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_{max} y el AUC_τ de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 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 monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la C_{max} 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: En 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 una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y 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 de etinil-estradiol y de 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 la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

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

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No debe ser utilizado fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o 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:

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Diflucan sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 4.8) que pueden surgir mientras toman Diflucan y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

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 Diflucan, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
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, alteración del gusto,	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			<i>torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver sección 4.4)	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (ver sección 4.4),	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular(ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (ver sección 4.4)	Erupción medicamentosa (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito , aumento en la	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática

		sudoración	generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

Población pediátrica:

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

4.9 Sobredosificación

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

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 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

ATC classification

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos. Código ATC: J02 AC01

Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico 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 efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Sensibilidad *in vitro*

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol.

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 PK/PD

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Candida spp.* En estudios clínicos, existe una correlación 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 candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones chuzadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismos de resistencia

Candida spp. ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para 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 con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), 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 antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para 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 de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S≤/R>)					Puntos de corte no relacionados con especies A
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	S≤/R>
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 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 es un objetivo pobre para l terapia con este medicamento.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

Absorción

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. 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 de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

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 líquidos 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 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 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 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 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibido selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5). Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19.

Excreción

La semivida de eliminación plasmática de 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.

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (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% se elimina desde la sangre.

Farmacocinética en niños

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de 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 de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de 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 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 (microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (rango 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 1183 (rango 1070 a 1470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1184 (rango 510 a 2130) el día 7 y hasta 1328 (rango 1040 a 1680) el día 13.

Farmacocinética en 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. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La C_{max} fue de 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de 76,4 $\pm$ 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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_{max} . Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición de en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de éste grupo.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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.

Toxicidad reproductiva

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.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 o 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 las 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 craneo-facial 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. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad específica de especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Glicerol 85%
Agua purificada
Ácido cítrico monohidrato
Citrato sódico
Saborizante de cereza líquido

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

5 años

Una vez abierto, diflucan puede ser utilizado en un máximo de 30 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar tipo III de 180 ml cerrado con tapón de aluminio.

Se adjunta además un vaso medidor de 20 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No utilice este medicamento si aprecia signos de deterioro tales como un olor inusual, decoloración del producto, presencia de partículas visibles o cristalización.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia} [Para ser completado a nivel nacional]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 10 mg/ml polvo para suspensión oral
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 40 mg/ml polvo para suspensión oral
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de suspensión reconstituida contiene 10 mg de fluconazol.
Excipientes: 0,58 g de sacarosa por 1 ml de suspensión reconstituida.

1 ml de suspensión reconstituida contiene 40 mg de fluconazol.
Excipientes: 0,55 g de sacarosa por 1 ml de suspensión reconstituida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral

Polvo blanco o blanquecino para preparar una suspensión oral blanca o blanquecina con sabor a naranja tras la reconstitución.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diflucan está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4)
- Coccidioidomicosis (ver sección 4.4)
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente cuando la terapia local no sea apropiada.
- Balanitis por *Candida* cuando la terapia local no sea apropiada.
- Dermatomicosis incluidas las producidas por *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando la terapia sistémica esté indicada.
- Tratamiento de la infección por *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando los tratamientos de elección no se consideren apropiados.

Diflucan está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
- Recaídas de Candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes infectados con SIDA quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año)

- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre) (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Diflucan se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos. Diflucan puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias (ver sección 4.4).

La terapia puede ser instaurada 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 la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorios indiquen que la infección fúngica 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 ser incrementada a 800 mg al día.
	- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg al día	Indefinido a la dosis de 200mg al día
Coccidiomicosis		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 cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.

Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	- Candiduria	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo.
	- 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 base puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda. - Balanitis por <i>Candida</i>	150 mg	Dosis única
	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año).	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento.	Dosis de mantenimiento de 6 meses.
Dermatomicosis	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - Infecciones por <i>Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas. En caso de infección por <i>Tinea pedis</i> puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg una vez a la semana	1 a 3 semanas

		50 una vez al día	2 a 4 semanas
	- <i>tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de la uñas de manos o pies puede requerir de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas
Profilaxis de la infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrofilos se eleve por encima de 1000 células/mm ³ .

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver “*Pacientes con insuficiencia renal*”).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a 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 a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Aclaramiento 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 aclaramiento de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Diflucan se administra como una dosis única diaria.

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en “*Pacientes con insuficiencia 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
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptococcica en 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 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 adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años):

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en población pediátrica. Los datos de seguridad disponibles para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección 4.8. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

Neonatos a término (0 a 27 días):

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término (ver sección 5.2).

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 excederse 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 excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

Método de administración

Diflucan se puede administrar oralmente o mediante perfusión 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.

Diflucan puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos.

Para las instrucciones sobre la reconstitución del polvo para suspensión oral (ver sección 6.6). La suspensión reconstituida será una suspensión blanca o blanquecina con sabor a naranja.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento 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 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban fluconazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 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, Diflucan 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 (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomycosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Sistema renal

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

Sistema hepatobiliar

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de 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. Habitualmente, la hepatotoxicidad de 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 su 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 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.

Diflucan debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).

Halofantrina

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 4.5).

Reacciones dermatológicas

Raramente, 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 por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia (ver sección 4.3).

Citocromo P450

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 Diflucan y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Diflucan solución oral contiene glicerol. Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerol.

Diflucan solución oral contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar éste medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre las que se incluye *torsades de pointes* en 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 sección 4.3).

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. 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. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). 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 de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

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 pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3).

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 y casos raros de *torsades de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección 4.3).

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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 incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver sección 4.4).

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

Efecto de otros medicamentos en fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del 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.

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

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por 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 de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3)

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/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: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 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 antifúngico 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 por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, 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 warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protrombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Benzodiacepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, 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 de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiacepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamacepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamacepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar 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 al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C_{max} y el AUC de 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 y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de 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 de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina, y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (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 rabdomiolisis.

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

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

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

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

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan 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 losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la C_{max} 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, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de 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 fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC₂₄ de fenitoína del 75 % y de la C_{min} del 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 corticoadrenal 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 rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en 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_{max} de 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 glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

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 tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar 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) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre 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 relacionados con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9 y 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_{max} y el AUC_t de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 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 monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la $C_{\max}$ 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: En 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 una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y 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 de etinil-estradiol y de 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 la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

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

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No debe ser utilizado fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o 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:

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Diflucan sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 4.8) que pueden surgir mientras toman Diflucan y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

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 Diflucan, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
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, alteración del gusto	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			<i>torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver sección 4.4)	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (ver sección 4.4)	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular(ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (ver sección 4.4)	Erupción medicamentosa (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, aumento en la	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis

		sudoración	exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

Población pediátrica:

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

4.9 Sobredosificación

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

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 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

ATC classification

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos. Código ATC: J02 AC01

Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico 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 mg a 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 varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Sensibilidad *in vitro*

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol.

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 PK/PD

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Candida spp.* En estudios clínicos, existe una correlación 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 candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones chuzadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismos de resistencia

Candida spp. ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para 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 con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), 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 antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para 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 de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S≤/R>)					Puntos de corte no relacionados con especies A
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	S≤/R>
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 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 es un objetivo pobre para la terapia con este medicamento.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

Absorción

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. 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 de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

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 líquidos 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 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 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 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 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibido selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5). Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19.

Excreción

La semivida de eliminación plasmática de 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.

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (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% se elimina desde la sangre.

Farmacocinética en niños

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de 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 de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de 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 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 (microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (rango 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 1183 (rango 1070 a 1470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1184 (rango 510 a 2130) el día 7 y hasta 1328 (rango 1040 a 1680) el día 13.

Farmacocinética en 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. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La C_{max} fue de 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de 76,4 $\pm$ 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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_{max} . Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición de en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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.

Toxicidad reproductiva

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.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 o 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 las dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg se incrementó la embrioletalidad en

ratas y las anormalidades fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación craneo-facial 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 sección 5.1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Sílice coloidal anhidra
Dióxido de titanio (E171)
Goma Xantán
Citrato de sodio
Ácido cítrico anhidro
Benzoato de sodio
Saborizante de naranja natural

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

Plazo de validez del polvo para suspensión oral: 24 meses
Plazo de validez de la suspensión reconstituida: 28 días
Suspensión reconstituida: conservar por debajo de 30°C. No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo para suspensión oral 10 mg/ml y 40 mg/ml (frasco de 60 ml): Conservar por debajo de 25°C

Polvo para suspensión oral 10 mg/ml (frasco de 175 ml): Conservar por debajo de 25°C

Mantener el frasco bien cerrado.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 ml o de 175 ml con un cierre de plástico de seguridad a prueba de niños o un cierre de aluminio continuo conteniendo un polvo blanco a blanquecino para suspensión oral que dará lugar a una suspensión blanca o blanquecina de sabor a naranja tras la reconstitución.

Diflucan y denominaciones asociadas 10 mg/ml polvo para suspensión oral

Un frasco de 60 ml contiene 24,4 g de polvo para suspensión oral. Tras la reconstitución, el volumen de la suspensión es 40 ml, que corresponden a un volumen utilizable de 35 ml.

Un frasco de 175 ml contiene 67,1 g de polvo para suspensión oral. Tras la reconstitución, el volumen de la suspensión es 110 ml, que corresponden a un volumen utilizable de 100 ml.

Diflucan y denominaciones asociadas 40 mg/ml polvo para suspensión oral

Un frasco de 60 ml contiene 24,4 g de polvo para suspensión oral. Tras la reconstitución, el volumen de la suspensión es 40 ml, que corresponden a un volumen utilizable de 35 ml.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados

Con el frasco de 60 ml puede suministrarse una cuchara medidora de 5 ml y/o una jeringa graduada de 5 ml con un adaptador al frasco a presión.

Con el frasco de 175ml se adjunta un vaso medidor.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de reconstitución:

Una vez reconstituida, se obtendrá una suspensión blanca o blanquecina con sabor a naranja.

Frasco de 60 ml:

1. De unos golpecitos en el frasco para liberar el polvo.
2. Añada una pequeña cantidad de agua y agítelo vigorosamente. Añada agua hasta el nivel marcado en el frasco (esto se corresponde con la adición de 24 ml de agua).
3. Agite bien durante 1 o 2 minutos para obtener una suspensión homogénea.
4. Escriba la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (el periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 28 días).

Frasco de 175 ml: (aplicable solo si está comercializado en su país)

1. De unos golpecitos en el frasco para liberar el polvo.
2. Mida 66 ml de agua y añada el agua al frasco.
3. Agite bien durante 1 o 2 minutos para obtener una suspensión homogénea.
4. Escriba la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (el periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 28 días)

Instrucciones de uso:

Agite la botella cerrada de la suspensión reconstituida antes de cada uso.

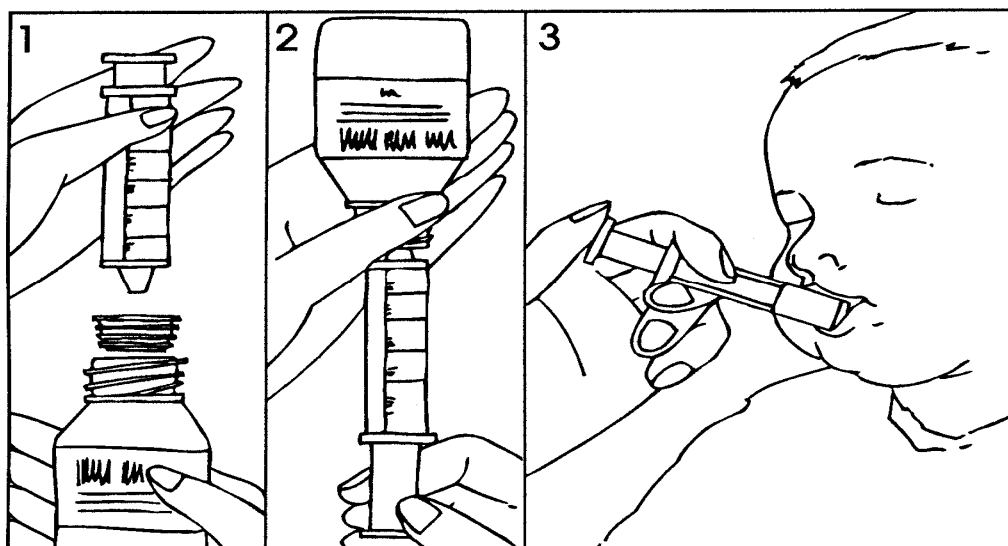
Instrucciones de uso de la jeringa de uso pediátrico: (aplicable solo si está comercializado en su país)

Agite bien la suspensión preparada

1. Abra el frasco (cierre de seguridad);
2. Inserte el adaptador y encaje la jeringa en el cuello del frasco (1, 2 - ver Figura 1);
3. Gire el frasco con la jeringa al revés y retire la cantidad de suspensión prescrita por el médico (Figura 2). La jeringa está graduada en ml.

La dosis en niños no debe exceder la dosis máxima diaria en adultos (ver sección 4.2)

4. Retire la jeringa del frasco;
5. Para niños más pequeños, el medicamento puede ser dado directamente en la boca con la jeringa. El niño debe permanecer erguido durante la administración. Apunte con la jeringa al interior de la mejilla y libere la suspensión lentamente en la boca del niño (Figura 3). Para niños mayores, la suspensión puede ser puesta en una cuchara y bebida por el niño.
6. Enjuague la jeringa después de su uso.
7. Cierre el frasco con el cierre de seguridad; el adaptador permanecerá en el cuello de la botella.



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

Cualquier resto de suspensión debe ser desechada 28 días después de la reconstitución.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia} [Para ser completado a nivel nacional]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 2 mg/ml solución para perfusión.
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 25 ml de solución para perfusión contiene 50 mg de fluconazol.
Cada 50 ml de solución para perfusión contiene 100 mg de fluconazol.
Cada 100 ml de solución para perfusión contiene 200 mg de fluconazol.
Cada 200 ml de solución para perfusión contiene 400 mg de fluconazol.

Cada ml de solución contiene 2 mg de fluconazol.

Excipientes: cada ml contiene 9 mg de cloruro sódico (equivalente a 0,154 mmol de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diflucan está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver sección 4.4)
- Coccidioidomicosis (ver sección 4.4)
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.

Diflucan está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
- Recaídas de Candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes infectados con SIDA quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre) (ver sección 5.1).

Diflucan está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Diflucan se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes

inmunocomprometidos. Diflucan puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias (ver sección 4.4).

La terapia puede ser instaurada 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 la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorios indiquen que la infección fúngica 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 ser incrementada a 800 mg al día.
	- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg al día	Indefinido a la dosis de 200mg al día
Coccidiomicosis		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 cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.

	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 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 pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
	- Candiduria	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo.
	- 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 base puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos.
Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
	- Candidiasis esofágicas	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica.
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células/mm.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver “*Pacientes con insuficiencia renal*”).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a 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 a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Aclaramiento 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 aclaramiento de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Diflucan se administra como una dosis única diaria.

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en “*Pacientes con insuficiencia 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)

<u>Indicación</u>	<u>Posología</u>	<u>Recomendaciones</u>
- 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
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocócica en 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 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 adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años):

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

Neonatos a término (0 a 27 días):

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término (ver sección 5.2).

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

Método de administración

Diflucan se puede administrar oralmente o mediante perfusión 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 perfusión intravenosa se administrará a una velocidad no superior a 10 ml/min. Diflucan solución para perfusión está formulado en cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), cada 200 mg (frasco 100 ml) contiene 15 mmol de Na^+ y de Cl^- . Dado que fluconazol está disponible como solución diluida de cloruro sódico, 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 de la solución, ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento 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 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban Diflucan (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 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, Diflucan 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 (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Sistema renal

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

Sistema hepatobiliar

Diflucan debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de 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. Habitualmente, la hepatotoxicidad de 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 deben consultar a su 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 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.

Diflucan 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 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).-

Halofantrina

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección 4.5).

Reacciones dermatológicas

Raramente, 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 por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia (ver sección 4.3).

Citocromo P450

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 Diflucan y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

Terfenadina

La administración concomitante de Diflucan a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene 0,154 mmol de sodio por ml lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre las que se incluye *torsades de pointes* en 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 sección 4.3).

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. 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. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). 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 de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección 4.3).

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 pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección 4.3).

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 y casos raros de *torsades de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección 4.3).

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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 incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver sección 4.4).

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

Efecto de otros medicamentos en fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del 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.

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

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4. Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por 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 de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección 4.3)

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/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: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 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 antifúngico 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 por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, 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 protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Benzodiacepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, 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 de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiacepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamacepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamacepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar 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 al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C_{max} y el AUC de 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 y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de 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 de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina, y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (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 rabdomiolisis.

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

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

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

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

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan 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 losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la C_{max} 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, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de 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 fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC₂₄ de fenitoína del 75 % y de la C_{min} del 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 corticoadrenal 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 rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en 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_{max} de 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 glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

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 tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar 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) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre 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 relacionados con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9 y 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_{max} y el AUC τ de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 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 monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la C_{max} 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: En 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 una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y 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 de etinil-estradiol y de 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 la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

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

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No debe ser utilizado fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o 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:

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Diflucan sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección 4.8) que pueden surgir mientras toman Diflucan y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

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 Diflucan, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
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, alteración del gusto	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			<i>Torsades de pointes</i> (ver sección 4.4), prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver sección 4.4), aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver sección	Colestasis (ver sección 4.4), ictericia (ver sección 4.4), bilirrubina aumentada (ver sección 4.4)	Insuficiencia hepática (ver sección 4.4), necrosis hepatocelular (ver sección 4.4), hepatitis (ver sección 4.4), daño hepatocelular (ver sección 4.4)

	4.4)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (ver sección 4.4)	Erupción medicamentosa (ver sección 4.4), urticaria (ver sección 4.4), prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

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 los observados en adultos.

4.9 Sobredosificación

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

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 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

ATC classification

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos. Código ATC: J02 AC01

Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico 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 mg a 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 varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Sensibilidad *in vitro*

In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol.

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 PK/PD

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Candida spp*. En estudios clínicos, existe una correlación 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 candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones chuzadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismos de resistencia

Candida spp ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para 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 con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), 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 antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para 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 de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S</R>)					Puntos de corte no relacionados con especies A
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	S</R>
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 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 es un objetivo pobre para la terapia con este medicamento.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

Absorción

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. 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 de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

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 líquidos 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 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 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 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 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibido selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5). Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19.

Excreción

La semivida de eliminación plasmática de 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.

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{GFR} < 20 \text{ ml/min}$) 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% se elimina desde la sangre.

Farmacocinética en niños

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple 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 $38 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de 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 de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de 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 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 (microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (rango 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 1183 (rango 1070 a 1470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1184 (rango 510 a 2130) el día 7 y hasta 1328 (rango 1040 a 1680) el día 13.

Farmacocinética en 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. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La C_{max} fue de $1,54 \mu\text{g/ml}$ y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 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_{max} . Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición de en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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.

Toxicidad reproductiva

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.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 o 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 las 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 craneo-facial 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 sección 5.1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser mezclado con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Viales de vidrio: 5 años.

Bolsas PVC plastificadas: 18 meses

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales de vidrio: No congelar.

Bolsas PVC plastificadas: Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

Desde un 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 entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de perfusión de vidrio transparente tipo I cerrado con tapones de goma y sellado con cápsulas de aluminio.

Bolsa de PVC con cubierta plastificada

Tamaños de envase: Viales de vidrio de 30, 50, 100 o 250 ml

Bolsas de PVC plastificadas (de 100 o 200 ml): 1,5,10 o 20 bolsas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Fluconazol perfusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

- a) Dextrosa 5% y 20%
- b) Solución Ringer
- c) Solución Hartmann
- d) Cloruro de potasio en dextrosa
- e) Bicarbonato de sodio 4,2% y 5%
- f) Aminosina 3,5%
- g) Cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (diálisis intraperitoneal Soln 6,36%)

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 perfusión con cualquier otro medicamento.

La solución para perfusión es de un solo uso.

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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia} [Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN (cápsulas)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 150 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 150 mg de fluconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 cápsula dura.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTERS (cápsulas)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg cápsula dura
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN (cápsulas)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg cápsulas duras
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg cápsulas duras
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg cápsulas duras
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 200 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 50 mg de fluconazol
Cada cápsula dura contiene 100 mg de fluconazol
Cada cápsula dura contiene 150 mg de fluconazol
Cada cápsula dura contiene 200 mg de fluconazol

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura.
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ó 500 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 200 mg

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTERS (cápsulas)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 50 mg cápsulas duras
Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 100 mg cápsulas duras
Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 150 mg cápsulas duras
Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 200 mg cápsulas duras
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (5 mg/ml oral solución)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 5 mg/ml solución oral
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de solución oral contiene 5 mg de fluconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sacarosa, glicerol.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral.
1 frasco – 150 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Una vez abierto, se puede usar Diflucan durante un máximo de 30 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 5 mg/ml
[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO (5 mg/ml solución oral)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 5 mg/ml solución oral
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de solución oral contiene 5 mg de fluconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa y glicerol.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral.
1 frasco – 150 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Una vez abierto, se puede usar Diflucan durante un máximo de 30 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (10 mg/ml polvo para suspensión oral – frascos de 60 ml y 175 ml)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 10 mg/ml polvo para suspensión oral
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de suspensión reconstituida contiene 10 mg de fluconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sacarosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
1 frasco – 35 ml de suspensión después de la reconstitución.
1 frasco - 100 ml de suspensión después de la reconstitución.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral después de la reconstitución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Los restos de suspensión deben desecharse 28 días después de la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Polvo para suspensión oral (frasco de 60 ml): Conservar por debajo de 25°C.
Polvo para suspensión oral (frasco de 175 ml): Conservar por debajo de 25°C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Suspensión reconstituida: Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 10 mg/ml
[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO (10 mg/ml polvo para suspensión oral- frascos de 60 ml y 175 ml)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 10 mg/ml polvo para suspensión oral
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de suspensión reconstituida contiene 10 mg de fluconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sacarosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.

1 frasco - 35 ml de suspensión después de la reconstitución.

1 frasco - 100 ml de suspensión después de la reconstitución.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral después de la reconstitución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Los restos de suspensión deben desecharse 28 días después de la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Polvo para suspensión oral (frasco de 60 ml): Conservar por debajo de 25°C.
Polvo para suspensión oral (frasco de 175 ml): Conservar por debajo de 25°C.
Mantener el envase debidamente cerrado.

Suspensión reconstituida: Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (40 mg/ml polvo para suspensión oral – frasco de 60 ml)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 40 mg/ml polvo para suspensión oral
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de suspensión reconstituida contiene 40 mg de fluconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
1 frasco – 35 ml de suspensión después de la reconstitución.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral después de la reconstitución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Los restos de suspensión deben desecharse 28 días después de la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Polvo para suspensión oral: Conservar por debajo de 25°C.
Mantener el frasco debidamente cerrado.

Suspensión reconstituida: Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 40 mg/ml
[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO (40 mg/ml polvo para suspensión oral – frasco de 60 ml)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 40 mg/ml polvo para suspensión oral
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de suspensión reconstituida contiene 40 mg de fluconazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sacarosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
1 frasco – 35 ml de suspensión después de la reconstitución.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral después de la reconstitución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Los restos de suspensión deben desecharse 28 días después de la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

(Polvo para suspensión oral) Conservar por debajo de 25°C.
Mantener el frasco debidamente cerrado.

Suspensión reconstituida: Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR (viales de cristal de 30, 50, 100 o 250 ml, bolsas de PVC de 100 ml y 200 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 2 mg/ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 2 mg de fluconazol.
25 ml de solución para perfusión contienen 50 mg de fluconazol
50 ml de solución para perfusión contienen 100 mg de fluconazol
100 ml de solución para perfusión contienen 200 mg de fluconazol
200 ml de solución para perfusión contienen 400 mg de fluconazol

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial – 25 ml de solución
1 vial – 50 ml de solución
1 vial – 100 ml de solución
1 vial – 200 ml de solución
5, 10, 20 bolsas de PVC – 100 ml de solución
5, 10, 20 bolsas de PVC – 200 ml de solución

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

(Viales de cristal) No congelar.

(Bolsas de PVC) Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA (IV- viales de cristal de 50, 100 o 250 ml, bolsas de PVC de 100 ml y 200 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 2 mg/ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 2 mg de fluconazol.

50 ml de solución para perfusión contienen 100 mg de fluconazol

100 ml de solución para perfusión contienen 200 mg de fluconazol

200 ml de solución para perfusión contienen 400 mg de fluconazol

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial – 50 ml de solución

1 vial – 100 ml de solución

1 vial – 200 ml de solución

1 bolsa de PVC – 100 ml de solución

1 bolsa de PVC – 200 ml de solución

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

(Viales de cristal) No congelar.

(Bolsas de PVC) Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROSPECTO

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA (vial de cristal de 30 ml)
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Diflucan y denominaciones asociadas (ver anexo I) 2 mg/ml solución para perfusión
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Fluconazol

Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 ml de solución

6. OTROS

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg cápsulas

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

fluconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diflucan y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diflucan
3. Cómo tomar Diflucan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Diflucan
6. Información adicional

1. QUÉ ES DIFLUCAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Diflucan es uno de los medicamentos del grupo llamado “antifúngicos”. El principio activo es fluconazol.

Diflucan se utiliza en adultos para tratar infecciones producidas por hongos. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada *Candida*.

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar la candidiasis genital, infección de la vagina o del pene.

2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN

No tome Diflucan si

- es alérgico (hipersensible) a fluconazol, a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de Diflucan. Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias)
- está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago)
- está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales)
- está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón)
- está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones)

Tenga especial cuidado con Diflucan

Comunique a su médico si

- tiene problemas de hígado o de los riñones
- sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón
- tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre
- aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).

Niños

Aunque este medicamento es para adultos, puede utilizarse en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) si el tratamiento es imprescindible y no existen alternativas adecuadas, y debe tomarse de la misma forma que en adultos.

Uso de otros medicamentos

Informe **inmediatamente** a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con Diflucan (ver sección: “No tome Diflucan si”).

Hay algunos medicamentos que pueden interaccionar con Diflucan.

Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares)
- benzodiacepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad
- carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones)
- nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartan (para la hipertensión- tensión arterial alta)
- ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes)
- ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer
- halofantrina (utilizado para tratar la malaria)
- estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos
- metadona (utilizado para el dolor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco (Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINEs))
- anticonceptivos orales
- prednisona (esteroide)
- zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH)
- medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar el asma)
- vitamina A (complemento nutricional)

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Diflucan con los alimentos y bebidas

Puede tomar el medicamento acompañado ó no de comida.

Embarazo y lactancia

Comuníquese a su médico si está embarazada, si está intentando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia. No debe tomar Diflucan durante el embarazo o mientras está dando el pecho, a menos que se lo indique su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Cuando vaya a conducir o manejar máquinas debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

Información importante sobre algunos de los componentes de Diflucan

Este medicamento contiene una pequeña cantidad de lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR DIFLUCAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Diflucan indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La cápsula debe tragarse entera con ayuda de un vaso de agua.

Adultos

150 mg en una única dosis.

En ocasiones, los médicos pueden prescribir dosis diferentes a las descritas. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Pacientes de edad avanzada

Debe darse la dosis habitual de adultos.

Pacientes con problemas en los riñones

Debe darse la dosis habitual de adultos.

¿Cómo de rápido debe empezar a funcionar el tratamiento?

Candidiasis vaginal

Su afección debe empezar a desaparecer en pocos días- algunas mujeres notan una mejoría en un día. Si su afección no desaparece en pocos días debe volver a su médico.

Infección del pene por *Candida*

Su afección debe empezar a desaparecer en pocos días, pero puede tardar hasta una semana. Si su afección no desaparece en una semana, debe volver a su médico.

Si toma más Diflucan del que debiera

Tomar demasiadas cápsulas a la vez puede hacerle sentirse mal. Contacte inmediatamente con su médico o con el hospital más cercano. Los síntomas de una posible sobredosis podrían incluir escuchar, ver, sentir y pensar cosas que no son reales (alucinaciones y comportamiento paranoide). Puede ser adecuado iniciar un tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado de estómago si es necesario).

Si olvidó tomar Diflucan

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si queda poco para la próxima dosis, no tome la dosis que ha olvidado.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diflucan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunas personas desarrollan **reacciones alérgicas** aunque las reacciones alérgicas graves son raras. Si aparecen algunos de los siguientes síntomas, **comuníquese inmediatamente a su médico**.

- pitidos repentinos al respirar, dificultad para respirar u opresión en el pecho
- hinchazón de los párpados, la cara o los labios
- picor en todo el cuerpo, enrojecimiento de la piel o puntos rojos con picor
- erupción cutánea
- reacciones graves de la piel, tales como erupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

Diflucan puede afectar a su hígado. Los signos que indican problemas del hígado incluyen:

- cansancio
- pérdida de apetito
- vómitos
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Diflucan y **comuníquese inmediatamente a su médico**.

Otros efectos adversos:

Adicionalmente, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

A continuación se listan los efectos adversos frecuentes que afectan a 1 de cada 10 pacientes:

- dolor de cabeza
- molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos
- resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado
- erupción

A continuación se listan los efectos adversos poco frecuentes que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000:

- reducción de las células rojas de la sangre, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar
- disminución del apetito
- incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento
- convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del gusto
- estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca
- dolor muscular
- daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia)
- ronchas, ampollas (habones), picor, aumento de la sudoración
- cansancio, sensación general de malestar, fiebre

A continuación se listan los efectos raros, que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 10.000:

- glóbulos blancos en la sangre que ayudan a defendernos de las infecciones y células de la sangre que ayudan a parar las hemorragias, más bajos de lo normal.

- coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre
- niveles bajos de potasio en la sangre
- cambios en los análisis de sangre (niveles altos de colesterol, grasas)
- temblores
- electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón
- fallo de la función del hígado
- reacciones alérgicas (algunas veces grave), incluyendo erupción extensa con ampollas y descamación de la piel, reacciones alérgicas graves, hinchazón de los labios o de la cara.
- caída del pelo.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DIFLUCAN

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Diflucan después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 30°C

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Diflucan

- El principio activo es fluconazol.
- Cada cápsula dura contiene 150 mg de fluconazol.
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula: lactosa monohidrato, almidón de maíz, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio

Composición de las cápsulas de gelatina: gelatina, dióxido de titanio (E171) y azul patente V (E131)

Tinta de impresión: shellac (glaze), óxido de hierro negro, N-Butil alcohol, alcohol deshidratado, agua purificada, propilenglicol, alcohol metilado industrial, alcohol isopropílico, solución de amonio concentrado, hidróxido de potasio

Aspecto de Diflucan y contenido del envase

- Diflucan 150 mg cápsulas duras tienen el cuerpo y la tapa azul turquesa. Tienen “FLU-150” y “Pfizer” impreso con tinta negra.
- Diflucan se presenta en envases de 1 cápsula.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del estado miembro/Agencia}: [Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg cápsulas
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg cápsulas
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 150 mg cápsulas
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 200 mg cápsulas

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]
fluconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diflucan y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diflucan
3. Cómo tomar Diflucan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Diflucan
6. Información adicional

1. QUÉ ES DIFLUCAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Diflucan es uno de los medicamentos del grupo llamado “antifúngicos”. El principio activo es fluconazol.

Diflucan se utiliza para tratar infecciones producidas por hongos, y también puede utilizarse para prevenir la aparición de una infección fúngica. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada *Candida*.

Adultos

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro
- Coccidioidomicosis – una enfermedad del sistema broncopulmonar
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca, de la garganta o asociadas a prótesis dentales.
- Candidiasis genital – infección de la vagina o del pene
- Infecciones de la piel – p.ej. pie de atleta, tiña, tiña inguinal, infección de las uñas

También podrían recetarle Diflucan para:

- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica
- evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas
- reducir la aparición repetida de infecciones vaginales por *Candida*
- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)

Niños y adolescentes (0 a 17 años)

Su médico podría recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca o de la garganta.

- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.

También podrían recetarle Diflucan para:

- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).
- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.

2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN

No tome Diflucan si

- es alérgico (hipersensible) a fluconazol, a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de Diflucan. Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias)
- está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago)
- está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales)
- está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón)
- está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones)

Tenga especial cuidado con Diflucan

Comunique a su médico si

- tiene problemas de hígado o de los riñones
- sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón
- tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre
- aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).

Uso de otros medicamentos

Informe **inmediatamente** a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con Diflucan (ver sección: “No tome Diflucan si”).

Hay algunos medicamentos que pueden interaccionar con Diflucan.

Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares)
- benzodiacepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad
- carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones)
- nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartan (para la hipertensión- tensión arterial alta)
- ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes)
- ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer
- halofantrina (utilizado para tratar la malaria)
- estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos

- metadona (utilizado para el dolor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco (Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINEs))
- anticonceptivos orales
- prednisona (esteroide)
- zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH)
- medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar el asma)
- vitamina A (complemento nutricional)

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Diflucan con los alimentos y bebidas

Puede tomar el medicamento acompañado o no de comida.

Embarazo y lactancia

Comuníquese a su médico si está embarazada, si está intentando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia. No debe tomar Diflucan durante el embarazo o mientras está dando el pecho, a menos que se lo indique su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Cuando vaya a conducir o manejar máquinas debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

Información importante sobre algunos de los componentes de Diflucan

Este medicamento contiene una pequeña cantidad de lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR DIFLUCAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Diflucan indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Las cápsulas deben tragarse enteras con ayuda de un vaso de agua. Es mejor que tome sus cápsulas siempre a la misma hora del día.

A continuación se indica la dosis habitual de este medicamento para los distintos tipos de infecciones:

Adultos

Afección	Dosis
Para tratar la meningitis criptococcica	400 mg el primer día y posteriormente 200 mg a 400 mg una vez al día durante 6 a 8 semanas o más tiempo si es necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg

Para evitar la reaparición meningitis criptococcica	200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar coccidioidomicosis	200 mg a 400 mg una vez al día desde 11 meses hasta 24 meses o más tiempo si fuese necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para tratar infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	800 mg el primer día y posteriormente 400 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.	200 mg a 400 mg el primer día y , después, 100 mg a 200 mg hasta que le indique su médico
Para tratar las candidiasis de las mucosas – la dosis depende de dónde se localiza la infección	50 mg a 400 mg una vez al día durante 7 a 30 días hasta que le indique su médico
Para evitar las infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca y de la garganta	100 mg a 200 mg una vez al día, o 200 mg 3 veces a la semana, mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar la candidiasis genital	150 mg en una única dosis
Para reducir las apariciones repetidas de la candidiasis vaginal	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) y luego una vez a la semana mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar infecciones fúngicas de la piel o de las uñas	Dependiendo del lugar de la infección 50 mg una vez al día, 150 mg una vez a la semana, 300 a 400 mg una vez a la semana durante 1 a 4 semanas (para el pie de Atleta pueden ser necesarias hasta 6 semanas, para infecciones de las uñas continuar el tratamiento hasta que crezca una uña sana)
Para prevenir el contagio de una infección producida por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)	200 mg a 400 mg una vez al día mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Siga la dosis indicada por su médico (la posología de adultos o la de niños).

Niños hasta 11 años

La dosis máxima diaria para niños es 400 mg al día.

La dosis se basará en el peso del niño en kilogramos.

Afección	Dosis diaria
Candidiasis de las mucosas e infecciones de la garganta producidas por <i>Candida</i> – la dosis y la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de dónde está localizada.	3 mg por kg de peso corporal (el primer día podría darse 6 mg por kg de peso corporal)
Meningitis criptocócica o infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Para prevenir que el niño se contagie por una infección causada por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

Uso en niños de 0 a 4 semanas de edad

Uso en niños de 3 a 4 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 2 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso corporal cada 48 horas.

Uso en niños menores de 2 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 3 días. La dosis máxima diaria es 12 mg por kg de peso cada 72 horas.

En ocasiones, los médicos pueden prescribir dosis diferentes a las descritas. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Pacientes de edad avanzada

La dosis habitual de adultos, a menos que padezca problemas en los riñones.

Pacientes con problemas en los riñones

Su médico podría cambiarle la dosis, dependiendo de cómo funcionen sus riñones.

Si toma más Diflucan del que debiera

Tomar demasiadas cápsulas a la vez puede hacerle sentirse mal. Contacte inmediatamente con su médico o con el hospital más cercano. Los síntomas de una posible sobredosis podrían incluir escuchar, ver, sentir y pensar cosas que no son reales (alucinaciones y comportamiento paranoide). Puede ser adecuado iniciar un tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado de estómago si es necesario).

Si olvidó tomar Diflucan

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si queda poco para la próxima dosis, no tome la dosis que ha olvidado.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diflucan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunas personas desarrollan **reacciones alérgicas** aunque las reacciones alérgicas graves son raras. Si aparecen algunos de los siguientes síntomas, **comuníquese inmediatamente a su médico**.

- pitidos repentinos al respirar, dificultad para respirar u opresión en el pecho
- hinchazón de los párpados, la cara o los labios
- picor en todo el cuerpo, enrojecimiento de la piel o puntos rojos con picor
- erupción cutánea

- reacciones graves de la piel, tales como erupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

Diflucan puede afectar a su hígado. Los signos que indican problemas del hígado incluyen:

- cansancio
- pérdida de apetito
- vómitos
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Diflucan y **comuníquese inmediatamente a su médico.**

Otros efectos adversos:

Adicionalmente, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

A continuación se listan los efectos adversos frecuentes que afectan a 1 de cada 10 pacientes:

- dolor de cabeza
- molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos
- resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado
- erupción

A continuación se listan los efectos adversos poco frecuentes que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000:

- reducción de las células rojas de la sangre, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar.
- disminución del apetito
- incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento
- convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del gusto
- estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca
- dolor muscular
- daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia)
- ronchas, ampollas (habones), picor, aumento de la sudoración
- cansancio, sensación general de malestar, fiebre

A continuación se listan los efectos raros, que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 10.000:

- glóbulos blancos en la sangre que ayudan a defendernos de las infecciones y células de la sangre que ayudan a parar las hemorragias, más bajos de lo normal.
- coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre
- cambios en los análisis de sangre (niveles altos de colesterol, grasas)
- niveles bajos de potasio en la sangre
- temblores
- electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón
- fallo de la función del hígado
- reacciones alérgicas (algunas veces grave), incluyendo erupción extensa con ampollas y descamación de la piel, reacciones alérgicas graves, hinchazón de los labios o de la cara.
- caída del pelo.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DIFLUCAN

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

- No utilice Diflucan después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 30°C

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Diflucan

- El principio activo es fluconazol.
- Cada cápsula dura contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg ó 200 mg de fluconazol.
- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula: lactosa monohidrato, almidón de maíz, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio

Composición de las cápsulas de gelatina:

Cápsulas duras de 50 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171) y azul patente V (E131)

Cápsulas duras de 100 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171), eritrosina (E127) y azul patente blue V (E131)

Cápsulas duras de 150 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171) y azul patente V (E131)

Cápsulas duras de 200 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171), eritrosina (E127) e índigo carmín (E132)

Tinta de impresión: shellac (glaze), óxido de hierro negro, N-Butil alcohol, alcohol deshidratado, agua purificada, propilenglicol, alcohol metilado industrial, alcohol isopropílico, solución de amonio concentrado, hidróxido de potasio

Aspecto de Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg cápsulas duras y contenido del envase

- Diflucan 50 mg cápsulas duras tienen el cuerpo blanco y la tapa azul turquesa. Tienen la “FLU-50” y “Pfizer” impreso con tinta negra.
- Diflucan 100 mg cápsulas duras tienen el cuerpo blanco y la tapa azul. Tienen “FLU-100” y “Pfizer” impreso con tinta negra.
- Diflucan 150 mg cápsulas duras tienen el cuerpo y la tapa azul turquesa. Tienen “FLU-150” y “Pfizer” impreso con tinta negra.
- Diflucan 200 mg cápsulas duras tienen el cuerpo blanco y la tapa violeta. Tienen “FLU-200” y “Pfizer” impreso con tinta negra.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg se presenta en envases de 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ó 500 cápsulas duras. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del estado miembro/Agencia}: [Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 5 mg/ml solución oral

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

fluconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diflucan y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diflucan
3. Cómo tomar Diflucan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Diflucan
6. Información adicional

1. QUÉ ES DIFLUCAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Diflucan es uno de los medicamentos del grupo llamado “antifúngicos”. El principio activo es fluconazol.

Diflucan se utiliza para tratar infecciones producidas por hongos, y también puede utilizarse para prevenir la aparición de una infección fúngica. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada *Candida*.

Adultos

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro
- Coccidioidomicosis – una enfermedad del sistema broncopulmonar
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta a la mucosa de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.
- Candidiasis genital – infección de la vagina o del pene
- Infecciones de la piel – p.ej. pie de atleta, tiña, tiña inguinal, infección de las uñas

También podrían recetarle Diflucan para:

- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica
- evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas
- reducir la aparición repetida de infecciones vaginales por *Candida*
- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil o no funciona adecuadamente)

Niños y adolescentes (0 a 17 años)

Su médico podría recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca o de la garganta.
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.

- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.

También podrían recetarle Diflucan para:

- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).
- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.

2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN

No tome Diflucan si

- es alérgico (hipersensible) a fluconazol, a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de Diflucan. Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias)
- está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago)
- está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales)
- está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón)
- está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones)

Tenga especial cuidado con Diflucan

Comuníquese a su médico si

- tiene problemas de hígado o de los riñones
- sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón
- tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre
- aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).

Uso de otros medicamentos

Informe **inmediatamente** a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con Diflucan (ver sección: “No tome Diflucan si”).

Hay algunos medicamentos que pueden interaccionar con Diflucan. Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares)
- benzodiacepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad
- carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones)
- nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartan (para la hipertensión- tensión arterial alta)
- ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes)
- ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer
- halofantrina (utilizado para tratar la malaria)
- estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos
- metadona (utilizado para el dolor)

- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco (Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINEs))
- anticonceptivos orales
- prednisona (esteroide)
- zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH)
- medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar el asma)
- vitamina A (complemento nutricional)

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Diflucan con los alimentos y bebidas

Puede tomar el medicamento acompañado o no de comida.

Embarazo y lactancia

Comuníquese a su médico si está embarazada, si está intentando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia. No debe tomar Diflucan durante el embarazo o mientras está dando el pecho, a menos que se lo indique su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Cuando vaya a conducir o manejar máquinas debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

Información importante sobre algunos de los componentes de Diflucan

Este medicamento contiene sacarosa (azúcar).

- Si tiene intolerancia a algunos azúcares, por favor consulte con su médico antes de tomar este medicamento
- Una dosis de 10 ml contiene 1,3 g de azúcar. Esto debe tenerse en cuenta si usted tiene diabetes.
- Puede dañar los dientes si se utiliza en periodos más largos de 2 semanas.

Diflucan también contiene glicerol. El glicerol puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

3. CÓMO TOMAR DIFLUCAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Diflucan indicadas por su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

A continuación se indica la dosis habitual de este medicamento para los distintos tipos de infecciones:

Es mejor que tome sus cápsulas siempre a la misma hora del día.

Adultos

Afección	Dosis
Para tratar la meningitis criptococcica	400 mg el primer día y posteriormente 200 mg a 400 mg una vez al día durante 6 a 8 semanas o más tiempo si es necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg

Para evitar la reaparición meningitis criptococcica	200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar coccidioidomicosis	200 mg a 400 mg una vez al día desde 11 meses hasta 24 meses o más tiempo si fuese necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para tratar infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	800 mg el primer día y posteriormente 400 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.	200 mg a 400 mg el primer día y , después, 100 mg a 200 mg hasta que le indique su médico
Para tratar las candidiasis de las mucosas – la dosis depende de dónde se localiza la infección	50 mg a 400 mg una vez al día durante 7 a 30 días hasta que le indique su médico
Para evitar las infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca y de la garganta	100 mg a 200 mg una vez al día, o 200 mg 3 veces a la semana, mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar la candidiasis genital	150 mg en una única dosis
Para reducir las apariciones repetidas de la candidiasis vaginal	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) y luego una vez a la semana mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar infecciones fúngicas de la piel o de las uñas	Dependiendo del lugar de la infección 50 mg una vez al día, 150 mg una vez a la semana, 300 a 400 mg una vez a la semana durante 4 semanas (para el pie de Atleta pueden ser necesarias hasta 6 semanas, para infecciones de las uñas continuar el tratamiento hasta que crezca una uña sana)
Para prevenir el contagio de una infección producida por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)	200 mg a 400 mg una vez al día mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Siga la dosis indicada por su médico (la posología de adultos o la de niños).

Niños hasta 11 años

La dosis máxima diaria para niños es 400 mg al día.

La dosis se basará en el peso del niño en kilogramos.

Afección	Dosis diaria
Candidiasis de las mucosas e infecciones de la garganta producidas por <i>Candida</i> – la dosis y la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de dónde está localizada.	3 mg por kg de peso corporal (el primer día podría darse 6 mg por kg de peso corporal)
Meningitis criptocócica o infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Para prevenir que el niño se contagie de una infección causada por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

Uso en niños de 0 a 4 semanas de edad

Uso en niños de 3 a 4 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 2 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso corporal cada 48 horas.

Uso en niños menores de 2 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 3 días. La dosis máxima diaria es 12 mg por kg de peso cada 72 horas.

En ocasiones, los médicos pueden prescribir dosis diferentes a las descritas. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Pacientes de edad avanzada

La dosis habitual de adultos, a menos que padezca problemas en los riñones.

Pacientes con problemas en los riñones

Su médico podría cambiarle la dosis, dependiendo de cómo funcionen sus riñones.

Si toma más Diflucan del que debiera

Tomar demasiado Diflucan puede hacerle sentirse mal. Contacte inmediatamente con su médico o con el hospital más cercano. Los síntomas de una posible sobredosis podrían incluir escuchar, ver, sentir y pensar cosas que no son reales (alucinaciones y comportamiento paranoide). Puede ser adecuado iniciar un tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado de estómago si es necesario).

Si olvidó tomar Diflucan

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si queda poco para la próxima dosis, no tome la dosis que ha olvidado.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diflucan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunas personas desarrollan **reacciones alérgicas** aunque las reacciones alérgicas graves son raras. Si aparecen algunos de los siguientes síntomas, **comuníquese inmediatamente a su médico**.

- pitidos repentinos al respirar, dificultad para respirar u opresión en el pecho
- hinchazón de los párpados, la cara o los labios
- picor en todo el cuerpo, enrojecimiento de la piel o puntos rojos con picor
- erupción cutánea

- reacciones graves de la piel, tales como erupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

Diflucan puede afectar a su hígado. Los signos que indican problemas del hígado incluyen:

- cansancio
- pérdida de apetito
- vómitos
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Diflucan y **comuníquese inmediatamente a su médico.**

Otros efectos adversos:

Adicionalmente, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

A continuación se listan los efectos adversos frecuentes que afectan a 1 de cada 10 pacientes:

- dolor de cabeza
- molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos
- resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado
- erupción

A continuación se listan los efectos adversos poco frecuentes que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000:

- reducción de las células rojas de la sangre, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar.
- disminución del apetito
- incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento
- convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del tacto
- estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca
- dolor muscular
- daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia)
- ronchas, ampollas (habones), picor, aumento de la sudoración
- cansancio, sensación general de malestar, fiebre

A continuación se listan los efectos raros, que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 10.000:

- glóbulos blancos en la sangre que ayudan a defendernos de las infecciones y células de la sangre que ayudan a parar las hemorragias, más bajos de lo normal.
- coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre
- cambios en los análisis de sangre (niveles altos de colesterol, grasas)
- niveles bajos de potasio en la sangre
- temblores
- electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón
- fallo de la función del hígado
- reacciones alérgicas (algunas veces grave), incluyendo erupción extensa con ampollas y descamación de la piel, reacciones alérgicas graves, hinchazón de los labios o de la cara.
- caída del pelo.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DIFLUCAN

- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Diflucan después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Una vez abierto, Diflucan puede utilizarse durante un periodo máximo de 30 días.
- No utilice este medicamento si ve signos indicativos de un posible deterioro, tales como olor inusual, decoloración del producto, partículas visibles o cristalización.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Diflucan

- El principio activo es fluconazol.
- Los demás componentes son sacarosa, glicerol 85%, agua purificada, ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio y líquido con sabor a cereza.

Aspecto de Diflucan y contenido del envase

Diflucan es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, más viscosa que el agua y que se presenta en un frasco de cristal topacio con tapón a rosca, que contiene 750 mg de fluconazol. El tamaño del envase es de 150 ml.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del estado miembro/Agencia}: [Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 10 mg/ml polvo para suspensión oral
Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 40 mg/ml polvo para suspensión oral
[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]
fluconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diflucan y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diflucan
3. Cómo tomar Diflucan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Diflucan
6. Información adicional

1. QUÉ ES DIFLUCAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Diflucan es uno de los medicamentos del grupo llamado “antifúngicos”. El principio activo es fluconazol.

Diflucan se utiliza para tratar infecciones producidas por hongos, y también puede utilizarse para prevenir la aparición de una infección fúngica. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada *Candida*.

Adultos

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro
- Coccidioidomicosis – una enfermedad del sistema broncopulmonar
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta a la mucosa de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.
- Candidiasis genital – infección de la vagina o del pene
- Infecciones de la piel – p.ej. pie de atleta, tiña, tiña inguinal, infección de las uñas

También podrían recetarle Diflucan para:

- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica
- evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas
- reducir la aparición repetida de infecciones vaginales por *Candida*
- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)

Niños y adolescentes (0 a 17 años)

Su médico podría recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento la mucosa de la boca o de la garganta.

- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.

También podrían recetarle Diflucan para:

- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).
- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.

2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN

No tome Diflucan si

- es alérgico (hipersensible) a fluconazol, a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de Diflucan. Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias)
- está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago)
- está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales)
- está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón)
- está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones)

Tenga especial cuidado con Diflucan

Comuníquese a su médico si

- tiene problemas de hígado o de los riñones
- sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón
- tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre
- aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).

Uso de otros medicamentos

Informe **inmediatamente** a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con Diflucan (ver sección: “No tome Diflucan si”).

Hay algunos medicamentos que pueden interaccionar con Diflucan. Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares)
- benzodiacepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad
- carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones)
- nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartan (para la hipertensión- tensión arterial alta)
- ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes)
- ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer
- halofantrina (utilizado para tratar la malaria)
- estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos

- metadona (utilizado para el dolor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco (Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINEs))
- anticonceptivos orales
- prednisona (esteroide)
- zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH)
- medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar el asma)
- vitamina A (complemento nutricional)

Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Diflucan con los alimentos y bebidas

Puede tomar el medicamento acompañado ó no de comida.

Embarazo y lactancia

Comunique a su médico si está embarazada, si está intentando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia. No debe tomar Diflucan durante el embarazo o mientras está dando el pecho, a menos que se lo indique su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Cuando vaya a conducir o manejar máquinas debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

Información importante sobre algunos de los componentes de Diflucan

Diflucan polvo para suspensión oral contiene sacarosa (azúcar).

- Si tiene intolerancia a algunos azúcares, por favor consulte con su médico antes de tomar este medicamento
- Una dosis de 10 ml contiene 5,6 g de azúcar. Esto debe tenerse en cuenta si usted tiene diabetes.
- Puede dañar los dientes si se utiliza en periodos más largos de 2 semanas.

3. CÓMO TOMAR DIFLUCAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Diflucan indicadas por su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Es mejor que tome sus cápsulas siempre a la misma hora del día.

A continuación se indica la dosis habitual de este medicamento para los distintos tipos de infecciones:

Adultos

Afección	Dosis
Para tratar la meningitis criptococcica	400 mg el primer día y posteriormente 200 mg a 400 mg una vez al día durante 6 a 8 semanas o más tiempo si es necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para evitar la reaparición meningitis criptococcica	200 mg una vez al día hasta que le indique su médico

Para tratar coccidioidomicosis	200 mg a 400 mg una vez al día desde 11 meses hasta 24 meses o más tiempo si fuese necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para tratar infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	800 mg el primer día y posteriormente 400 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.	200 mg a 400 mg el primer día y , después, 100 mg – 200 mg hasta que le indique su médico
Para tratar las candidiasis de las mucosas – la dosis depende de dónde se localiza la infección	50 mg a 400 mg una vez al día durante 7 a 30 días hasta que le indique su médico
Para evitar las infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca y de la garganta	100 mg a 200 mg una vez al día, o 200 mg 3 veces a la semana, mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar la candidiasis genital	150 mg en una única dosis
Para reducir las apariciones repetidas de la candidiasis vaginal	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) y luego una vez a la semana mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar infecciones fúngicas de la piel o de las uñas	Dependiendo del lugar de la infección 50 mg una vez al día, 150 mg una vez a la semana, 300 a 400 mg una vez a la semana durante 4 semanas (para el pie de Atleta pueden ser necesarias hasta 6 semanas, para infecciones de las uñas continuar el tratamiento hasta que crezca una uña sana)
Para prevenir el contagio de una infección producida por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)	200 mg a 400 mg una vez al día mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Siga la dosis indicada por su médico (la posología de adultos o la de niños).

Niños hasta 11 años

La dosis máxima diaria para niños es 400 mg al día.

La dosis se basará en el peso del niño en kilogramos.

Afección	Dosis diaria
Candidiasis de las mucosas e infecciones de la garganta producidas por <i>Candida</i> – la dosis y la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de dónde está localizada.	3 mg por kg de peso corporal (el primer día podría darse 6 mg por kg de peso corporal)
Meningitis criptocócica o infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Para prevenir que el niño se contagie de una infección causada por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

Uso en niños de 0 a 4 semanas de edad

Uso en niños de 3 a 4 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 2 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso corporal cada 48 horas.

Uso en niños menores de 2 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 3 días. La dosis máxima diaria es 12 mg por kg de peso cada 72 horas.

En ocasiones, los médicos pueden prescribir dosis diferentes a las descritas. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Pacientes de edad avanzada

La dosis habitual de adultos, a menos que padezca problemas en los riñones.

Pacientes con problemas en los riñones

Su médico podría cambiarle la dosis, dependiendo de cómo funcionen sus riñones.

Instrucciones para preparar la suspensión:

Se recomienda que su farmacéutico reconstituya el polvo para suspensión oral antes de dárselo. En una sección del prospecto se proporcionan las instrucciones para los profesionales sanitarios.

Instrucciones de uso:

Agitar el frasco de la suspensión con el tapón cerrado antes de cada uso.

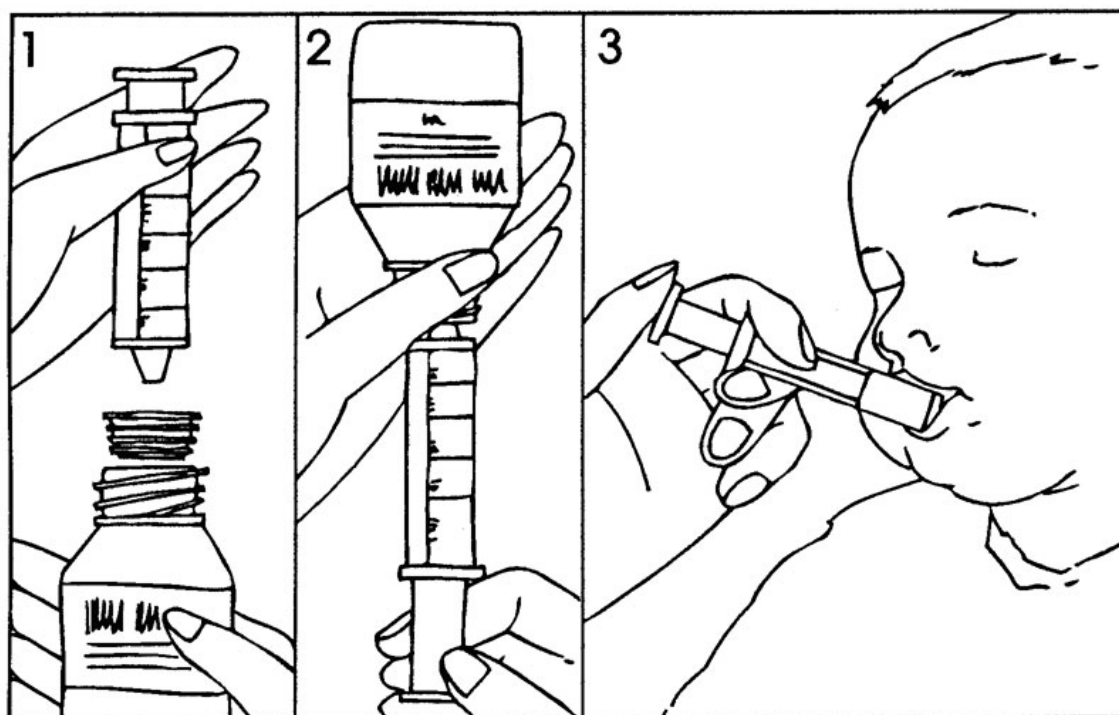
Instrucciones para el uso de la jeringa pediátrica: **(solo aplicable si está comercializado en su país)**

Agitar bien la suspensión preparada.

1. Abrir el frasco (cierre de seguridad);
2. insertar la jeringa en el adaptador en el cuello de frasco (Figura 1);
3. dar la vuelta al frasco con la jeringa hacia arriba y extraer la cantidad de suspensión indicada por su médico (Figura 2). Las marcas de la jeringa indican los ml.

La dosis máxima recomendada en niños es 400 mg al día (ver la sección “3. Cómo tomar Diflucan”).

4. Quitar la jeringa del frasco;
5. Para niños pequeños, debe administrarse el medicamento directamente dentro de la boca con la jeringa. El niño debe permanecer en posición erguida durante la administración. Apunte con la jeringa al interior de la mejilla y vaya administrando lentamente la suspensión en el interior de la boca del niño (Figura 3). En niños mayores, se puede poner la suspensión en una cuchara para tomarla.
6. Aclarar la jeringa después de su uso.
7. Cerrar el frasco con el tapón de seguridad; el adaptador debe quedarse puesto en el cuello de la botella.



Si toma más Diflucan del que debiera

Tomar demasiado Diflucan puede hacerle sentirse mal. Contacte inmediatamente con su médico o con el hospital más cercano. Los síntomas de una posible sobredosis podrían incluir escuchar, ver, sentir y pensar cosas que no son reales (alucinaciones y comportamiento paranoide). Puede ser adecuado iniciar un tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado de estómago si es necesario).

Si olvidó tomar Diflucan

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si queda poco para la próxima dosis, no tome la dosis que ha olvidado.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diflucan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunas personas desarrollan **reacciones alérgicas** aunque las reacciones alérgicas graves son raras. Si aparecen algunos de los siguientes síntomas, **comuníquese inmediatamente a su médico**.

- pitidos repentinos al respirar, dificultad para respirar u opresión en el pecho
- hinchazón de los párpados, la cara o los labios
- picor en todo el cuerpo, enrojecimiento de la piel o puntos rojos con picor
- erupción cutánea
- reacciones graves de la piel, tales como erupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

Diflucan puede afectar a su hígado. Los signos que indican problemas del hígado incluyen:

- cansancio
- pérdida de apetito
- vómitos
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Diflucan y **comuníquese inmediatamente a su médico.**

Otros efectos adversos:

Adicionalmente, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

A continuación se listan los efectos adversos frecuentes que afectan a 1 de cada 10 pacientes:

- dolor de cabeza
- molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos
- resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado
- erupción

A continuación se listan los efectos adversos poco frecuentes que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000:

- reducción de las células rojas de la sangre, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar.
- disminución del apetito
- incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento
- convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del gusto
- estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca
- dolor muscular
- daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia)
- ronchas, ampollas (habones), picor, aumento de la sudoración
- cansancio, sensación general de malestar, fiebre

A continuación se listan los efectos raros, que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 10.000:

- glóbulos blancos en la sangre que ayudan a defendernos de las infecciones y células de la sangre que ayudan a parar las hemorragias, más bajos de lo normal.
- coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre
- cambios en los análisis de sangre (niveles altos de colesterol, grasas)
- niveles bajos de potasio en sangre
- temblores
- electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón
- fallo de la función del hígado
- reacciones alérgicas (algunas veces grave), incluyendo erupción extensa con ampollas y descamación de la piel, reacciones alérgicas graves, hinchazón de los labios o de la cara.
- caída del pelo.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DIFLUCAN

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Diflucan después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Polvo para suspensión oral (frasco de 60 ml):
- Conservar el frasco debidamente cerrado. Conservar por debajo de 25°C.
- Polvo para suspensión oral (frasco de 175 ml):
- Conservar el polvo por debajo de 25°C. Mantener el frasco debidamente cerrado.
- Una vez reconstituido, conservar la suspensión por debajo de 30°C, no congelar.
- El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 28 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Diflucan

- El principio activo es fluconazol.
- Los demás componentes son sacarosa, sílice coloidal anhidra, dióxido de titanio (E 171), goma xantán, citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, benzoato de sodio y sabor de naranja natural (contiene aceite esencial de naranja y maltodextrina).

Aspecto de Diflucan 10mg/ml y 40 mg/ml polvo para suspensión oral y contenido del envase

Para el frasco de 60 ml:

- Diflucan 10mg/ml y 40 mg/ml polvo para suspensión oral es un polvo seco de color blanco a blanquecino. Después de añadir el agua al polvo (siguiendo las instrucciones que se indican para los profesionales sanitarios) resulta una suspensión con sabor a naranja que contiene el equivalente a 10 mg ó 40 mg de fluconazol por ml.
- En cada frasco, la mezcla del polvo con el agua produce 35 ml de suspensión.
- También se suministra una cuchara para medir 5 ml y/o una jeringa graduada de 5 ml con un adaptador de presión a la botella, para medir la dosis correcta

Para el frasco de 175 ml:

- Diflucan 10mg/ml polvo para suspensión oral es un polvo seco de color blanco a blanquecino. Después de añadir el agua al polvo (siguiendo las instrucciones que se indican para los profesionales sanitarios) resulta una suspensión con sabor a naranja que contiene el equivalente a 10 mg de fluconazol por ml.
- En cada frasco, la mezcla del polvo con el agua produce 100 ml de suspensión.
- También se suministra un vaso para medir la dosis correcta.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del estado miembro/Agencia}: [Para completar a nivel nacional]

La siguiente información se proporciona sólo para los médicos y otros profesionales sanitarios:

Instrucciones para preparar la suspensión:

La suspensión reconstituida consistirá en una suspensión de color blanco a blanquecino con sabor a naranja.

Para el frasco de 60 ml:

1. Golpear el frasco para despegar el polvo
2. Añadir una pequeña cantidad de agua y agitar vigorosamente. Añadir agua hasta enrasar con la línea de nivel marcada en el frasco (esto se consigue añadiendo 24 ml de agua).
3. Agitar bien durante uno ó dos minutos para obtener una suspensión bien uniforme.
4. Escribir la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (la caducidad de la suspensión reconstituida es 28 días). La suspensión que sobra no puede utilizarse después de esta fecha y debe ser devuelta al farmacéutico.

Para el frasco de 175 ml

1. Golpear el frasco para despegar el polvo
2. Medir 66 ml de agua y añadirla al frasco.
3. Agitar bien durante uno ó dos minutos para obtener una suspensión bien uniforme.
4. Escribir la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (la caducidad de la suspensión reconstituida es 28 días). La suspensión que sobra no puede utilizarse después de esta fecha y debe ser devuelta al farmacéutico.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Diflucan y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 2 mg/ml solución para perfusión

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]
fluconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diflucan y para qué se utiliza
2. Antes de usar Diflucan
3. Cómo usar Diflucan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Diflucan
6. Información adicional

1. QUÉ ES DIFLUCAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Diflucan es uno de los medicamentos del grupo llamado “antifúngicos”. El principio activo es fluconazol.

Diflucan se utiliza para tratar infecciones producidas por hongos, y también puede utilizarse para prevenir la aparición de una infección fúngica. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada *Candida*.

Adultos

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro
- Coccidioidomicosis – una enfermedad del sistema broncopulmonar
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta a la mucosa de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.

También podrían recetarle Diflucan para:

- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica
- evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas
- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)

Niños y adolescentes (0 a 17 años)

Su médico podría recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca o de la garganta.
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.

También podrían darle Diflucan para:

- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).
- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.

2. ANTES DE USAR DIFLUCAN

No use Diflucan si

- es alérgico (hipersensible) a fluconazol, a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de Diflucan. Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias)
- está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago)
- está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales)
- está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón)
- está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones)

Tenga especial cuidado con Diflucan

Comuníquese a su médico si

- tiene problemas de hígado o de los riñones
- sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón
- tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre
- aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).

Uso de otros medicamentos

Informe **inmediatamente** a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con Diflucan (ver sección: “No tome Diflucan si”).

Hay algunos medicamentos que pueden interactuar con Diflucan. Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares)
- benzodiacepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad
- carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones)
- nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartan (para la hipertensión- tensión arterial alta)
- ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes)
- ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer
- halofantrina (utilizado para tratar la malaria)
- estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos
- metadona (utilizado para el dolor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco (Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINEs))
- anticonceptivos orales
- prednisona (esteroide)

- zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH)
- medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar el asma)
- vitamina A (complemento nutricional)

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Comuníquese a su médico si está embarazada, si está intentando quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia y su médico decidirá si le deben administrar Diflucan.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Cuando vaya a conducir o manejar máquinas debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

Información importante sobre algunos de los componentes de Diflucan

Diflucan contiene 0,154 mmol de sodio por ml. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con dietas pobres en sodio.

3. CÓMO ADMINISTRAR DIFLUCAN

Su médico o enfermera le administrará este medicamento mediante una inyección lenta (perfusión) directamente en su vena. Diflucan se suministra en forma de solución. No tiene que diluirse. En la sección final de este prospecto se proporciona información adicional para los profesionales sanitarios.

A continuación se indica la dosis habitual de este medicamento para los distintos tipos de infecciones. Compruebe con su médico o enfermera si no está seguro de si debe recibir tratamiento con Diflucan.

Adultos

Afección	Dosis
Para tratar la meningitis criptococcica	400 mg el primer día y posteriormente 200 mg a 400 mg una vez al día durante 6 a 8 semanas o más tiempo si es necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para evitar la reaparición meningitis criptococcica	200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar coccidioidomicosis	200 mg a 400 mg una vez al día desde 11 meses hasta 24 meses o más tiempo si fuese necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para tratar infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	800 mg el primer día y posteriormente 400 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.	200 mg a 400 mg el primer día y , después, 100 mg a 200 mg hasta que le indique su médico

Para tratar las candidiasis de las mucosas – la dosis depende de dónde se localiza la infección	50 mg a 400 mg una vez al día durante 7 a 30 días hasta que le indique su médico
Para evitar las infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca y de la garganta	100 mg a 200 mg una vez al día, o 200 mg 3 veces a la semana, mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para prevenir el desarrollo de una infección producida por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)	200 mg a 400 mg una vez al día mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Siga la dosis indicada por su médico (la posología de adultos o la de niños).

Niños hasta 11 años

La dosis máxima diaria para niños es 400 mg al día.

La dosis se basará en el peso del niño en kilogramos.

Afección	Dosis diaria
Candidiasis de las mucosas e infecciones de la garganta producidas por <i>Candida</i> – la dosis y la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de dónde está localizada.	3 mg por kg de peso corporal (el primer día podría darse 6 mg por kg de peso corporal)
Meningitis criptocócica o infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Para prevenir que el niño se contagie de una infección causada por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

Uso en niños de 0 a 4 semanas de edad

Uso en niños de 3 a 4 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 2 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso corporal cada 48 horas.

Uso en niños menores de 2 semanas de edad:

La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 3 días. La dosis máxima diaria es 12 mg por kg de peso cada 72 horas.

En ocasiones, los médicos pueden prescribir dosis diferentes a las descritas. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Pacientes de edad avanzada

La dosis habitual de adultos, a menos que padezca problemas en los riñones.

Pacientes con problemas en los riñones

Su médico podría cambiarle la dosis, dependiendo de cómo funcionen sus riñones.

Si recibe más Diflucan del que debiera

Si está preocupado por si podrían haberle administrado demasiado Diflucan, consulte a su médico o enfermera inmediatamente. Los síntomas de una posible sobredosis podrían incluir escuchar, ver, sentir y pensar cosas que no son reales (alucinaciones y comportamiento paranoide).

Si se olvidó administrar Diflucan

Como este medicamento se le administrará bajo estricta supervisión médica, es improbable que se olvide una dosis. No obstante, si piensa que han podido olvidar administrarle una dosis, consulte con su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermera.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diflucan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunas personas desarrollan **reacciones alérgicas** aunque las reacciones alérgicas graves son raras. Si aparecen algunos de los siguientes síntomas, **comuníquese inmediatamente a su médico**.

- pitidos repentinos al respirar, dificultad para respirar u opresión en el pecho
- hinchazón de los párpados, la cara o los labios
- picor en todo el cuerpo, enrojecimiento de la piel o puntos rojos con picor
- erupción cutánea
- reacciones graves de la piel, tales como erupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

Diflucan puede afectar a su hígado. Los signos que indican problemas del hígado incluyen:

- cansancio
- pérdida de apetito
- vómitos
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Diflucan y **comuníquese inmediatamente a su médico**.

Otros efectos adversos:

Adicionalmente, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

A continuación se listan los efectos adversos frecuentes que afectan a 1 de cada 10 pacientes:

- dolor de cabeza
- molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos
- resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado
- erupción

A continuación se listan los efectos adversos poco frecuentes que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000:

- reducción de las células rojas de la sangre, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar.
- disminución del apetito
- incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento
- convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del gusto
- estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca
- dolor muscular
- daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia)
- ronchas, ampollas (habones), picor, aumento de la sudoración
- cansancio, sensación general de malestar, fiebre

A continuación se listan los efectos raros, que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 10.000:

- glóbulos blancos en la sangre que ayudan a defendernos de las infecciones y células de la sangre que ayudan a parar las hemorragias, más bajos de lo normal.
- coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre
- cambios en los análisis de sangre (niveles altos de colesterol, grasas)
- niveles bajos de potasio en la sangre
- temblores
- electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón
- fallo de la función del hígado
- reacciones alérgicas (algunas veces grave), incluyendo erupción extensa con ampollas y descamación de la piel, reacciones alérgicas graves, hinchazón de los labios o de la cara.
- caída del pelo.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, farmacéutico o enfermera.

5. CONSERVACIÓN DE DIFLUCAN

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Diflucan después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Viales de cristal: no congelar
- Bolsas plastificadas de PVC: Conservar por debajo de 30°C. No congelar. Este medicamento es para un solo uso. Una vez abierto deberá desecharse la perfusión no utilizada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Diflucan solución para perfusión

- El principio activo es fluconazol.
- Cada ml contiene 2 mg de fluconazol
- Los demás componentes son: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables e hidróxido de sodio (para ajustar el pH).

Aspecto de Diflucan solución para perfusión y contenido del envase

- Diflucan es una solución transparente, incolora sin partículas visibles.
- Se presenta en viales de cristal que contienen un total de 50mg, 100 mg, 200 mg ó 400 mg de fluconazol, o bien 1, 5, 10 ó 20 bolsas plastificadas que contienen un total de 200 mg ó 400 mg de fluconazol.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del estado miembro/Agencia}: [Para completar a nivel nacional]

La siguiente información se proporciona sólo para los médicos y otros profesionales sanitarios:

La perfusión intravenosa debe administrarse a una velocidad que no debe exceder los 10 ml/min. Diflucan está formulado con solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Cada 200 mg (frasco de 100 ml) contiene 15 mmol de Na⁺ y también de Cl⁻. Debido a que Diflucan está disponible en forma de solución diluida de cloruro de sodio, en pacientes con restricción de sodio o de fluidos, se debe tener en cuenta la velocidad de administración del fluido.

Fluconazol para perfusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos:

- a) Glucosa 5% y 20%
- b) Solución Ringer
- c) Solución Hartmann
- d) cloruro de potasio en glucosa
- e) Bicarbonato de sodio 4,2% y 5%
- f) Aminosina 3,5%
- g) Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (diálisis intraperitoneal Soln 6,36%)

Fluconazol puede perfundirse a través de una vía existente junto con alguno de los fluidos listados anteriormente. Aunque no se han descrito incompatibilidades concretas, no se recomienda mezclar Diflucan con otros medicamentos antes de la perfusión.

La solución para perfusión es de un solo uso.

Desde un punto de vista microbiológico, las diluciones deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya sido realizada en instalaciones con condiciones de asepsia controladas y validadas.

Se debe realizar la dilución en condiciones asépticas. Antes de la administración debe inspeccionarse la solución para comprobar que no hay partículas visibles ni decoloración. Sólo debe usarse la solución si es transparente y libre de partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a las normativas locales.