

RESUMEN EUROPEO DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NOTA:

ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.

LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y PUEDE QUE NO REPRESENTA EL TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Fluconazol Tiefenbacher, cápsula dura de 50 mg.
Fluconazol Tiefenbacher, cápsula dura de 100 mg.
Fluconazol Tiefenbacher, cápsula dura de 150 mg.
Fluconazol Tiefenbacher, cápsula dura de 200 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg de fluconazol, respectivamente.
Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Fluconazol 50 mg, cápsula celeste/blanca tamaño '4'.
Fluconazol 100 mg, cápsula azul oscura/blanca tamaño '2'.
Fluconazol 150 mg, cápsula azul oscura/azul oscura tamaño '1'.
Fluconazol 200 mg, cápsula púrpura/blanca tamaño '0'.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Candidiasis vaginal aguda y recurrente, cuando la terapia sistémica se considera apropiada.

Infecciones micóticas de la piel causadas por los dermatofitos de la tiña corporis/cruris, identificados por microscopía directa y/o por cultivo positivo, y en las cuales, de acuerdo al hallazgo, se considere que la terapia sistémica está indicada.

Infección de las mucosas por candidas. Entre ellas se incluye a las candidiasis orofaríngea, esofágica, mucocutánea y broncopulmonar no invasiva, además de la candiduria en pacientes cuya función inmune se encuentre comprometida.

Candidiasis sistémica (candidemia, candidiasis profunda diseminada, peritonitis) en pacientes no neutropénicos.

Prevención de las infecciones por candidas de localización profunda (especialmente por *Candida albicans*), asociadas a un trasplante de médula ósea.

Meningitis aguda por criptococos en adultos. Puede tratarse a los huéspedes normales, a los pacientes con SIDA, a los pacientes que hayan recibido trasplantes de órganos o que presenten otras causas de inmunosupresión.

El fluconazol puede usarse como terapia de mantención para prevenir las recurrencias de enfermedad criptocócica en pacientes con SIDA.

Deberá tomarse en consideración la orientación oficial sobre el uso apropiado de los agentes antimicóticos. No todas las indicaciones son aplicables a los pacientes pediátricos; para mayores detalles, ver el apartado 4.2, Posología y forma de administración.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis diaria depende del tipo y la gravedad de la infección micótica. El tratamiento de las infecciones que requieran una terapia con dosificaciones múltiples debe continuarse hasta que los parámetros clínicos o los resultados de los análisis de laboratorio demuestren que la infección micótica activa ya ha declinado. Un período de tratamiento de duración insuficiente puede conducir a la recurrencia de la infección activa.

Dependiendo de la severidad de la enfermedad y del estado clínico de los pacientes, puede requerirse la administración intravenosa. No es necesario modificar la dosis diaria de fluconazol cuando se cambia la vía de administración desde intravenosa a oral.

Adultos:

-Candidiasis vaginal: 150 mg, como dosis única.

-Tiña corporis- cruris: 50 mg una vez al día, o bien 150 mg una vez a la semana, durante 2 a 4 semanas.

No se ha estudiado los efectos de estas dosis en niños.

-Candidiasis de las membranas mucosas:

Candidiasis orofaríngea: Dosis diaria normal: 50 mg durante 7 a 14 días. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica.

Candidiasis mucocutánea, esofágica, broncopulmonar no invasiva y candiduria: La dosis normal es de 50 mg diarios durante 14 a 30 días.

En los casos graves y en las infecciones particularmente recurrentes, la dosis puede aumentarse a 100 mg diarios.

Candidiasis sistémica:

Habitualmente deberá administrarse una dosis única de carga de 400 mg el Día 1, seguida de 200 mg diarios en los días siguientes. La dosis puede aumentarse a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica pero a menudo puede ser hasta de varias semanas.

-Prevención de las infecciones por candidas en pacientes neutropénicos:

400 mg una vez al día. La profilaxis con fluconazol deberá iniciarse a tiempo, antes de que se presente la neutropenia esperada. El tratamiento deberá continuarse hasta durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos haya alcanzado un valor $> 1 \times 10^9/l$.

Meningitis por criptococos en pacientes con inmunosupresión: Para las infecciones con meningitis criptocócica, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, seguida por 200 a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de las infecciones por criptococos depende de la respuesta clínica, pero habitualmente es de 6 a 8 semanas, como mínimo, en caso de meningitis criptocócica.

Para la prevención de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, el fluconazol puede administrarse a una dosis diaria de 100 a 200 mg.

La duración del tratamiento de mantención en pacientes con SIDA deberá considerarse minuciosamente, debido al riesgo aumentado de resistencia al fluconazol.

Uso pediátrico:

Las cápsulas son ostensiblemente inadecuadas para los niños menores de 5 a 6 años, los cuales no pueden tomar la medicación oral.

Al igual que para las infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento debe basarse en la respuesta clínica y micológica. En niños no deberá sobrepasarse la dosis diaria máxima de 400 mg. El fluconazol se administra cada día, en una sola dosis.

Debido a que su eficacia y su seguridad no han sido comprobadas en este grupo de edad, el Fluconazol Tiefenbacher no deberá administrarse a los niños ni a los adolescentes con edades bajo 16 años, exceptuando aquellos casos en que no exista otra alternativa terapéutica.

-Candidiasis de las membranas mucosas: La dosis recomendada de fluconazol es de 3 mg/kg diarios. Puede administrarse una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día, con el fin de obtener más rápidamente niveles sanguíneos correspondientes al estado de equilibrio.

-Infección por candidiasis sistémica: La dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg diarios, dependiendo de la severidad de la infección.

-Prevención de las infecciones por candida en niños neutropénicos: 3 a 12 mg/kg y por día, dependiendo de la magnitud y de la duración de la neutropenia (Ver la dosificación para adultos).

Uso en personas de edad avanzada:

Los pacientes mayores sin restricción de la función renal reciben habitualmente la dosificación normal. A continuación se especifica la dosificación para los pacientes cuya función renal está restringida.

Uso en pacientes (adultos y pediátricos) con restricción de la función renal:

El fluconazol se excreta principalmente por la orina, en forma no modificada. No se requiere efectuar cambios en el tratamiento con dosis única. En los pacientes cuya función renal se encuentra restringida, se da inicialmente el tratamiento habitual con dosis múltiples de 50 a 400 mg (dependiendo de la indicación terapéutica), para continuar después con una dosis diaria calculada de acuerdo a la tabla siguiente:

Clearance de creatinina (ml/min.)	Porcentaje de la dosis recomendada
> 50	100%
11-50 (sin diálisis)	50%
diálisis regular	100% después de cada diálisis

Método de administración

Uso oral: las cápsulas deberán tragarse enteras, independientemente de la ingestión de alimentos.

4.3 Contraindicaciones

El Fluconazol no deberá administrarse a los pacientes con hipersensibilidad conocida al fluconazol, a otros derivados azólicos o a cualquiera de los excipientes.

El Fluconazol no deberá administrarse junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT y que son metabolizados por la isoenzima del citocromo CYP3A4, tales como la cisaprida, el astemizol, la terfenadina, la pimozida y la quinidina.

(Ver también el apartado 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En raros casos se ha publicado la presentación de toxicidad hepática severa, incluyendo casos letales, principalmente en pacientes que sufrían enfermedades subyacentes serias. No se ha observado una relación obvia entre la hepatotoxicidad y la dosis total diaria de fluconazol, la duración de la terapia, el sexo o la edad del paciente. Los pacientes que desarrollan valores anormales de las pruebas hepáticas o que presentan un aumento significativo de valores originalmente anormales durante el tratamiento, deben ser sometidos a una monitorización estricta. En aquellos pacientes cuyos niveles de enzimas hepáticas se elevan durante el tratamiento con fluconazol, deberá evaluarse críticamente los beneficios del tratamiento frente al riesgo de que desarrollen un daño hepático severo al continuar la terapia. En la gran mayoría de los casos, la toxicidad hepática ha sido reversible después de interrumpir el tratamiento.

Algunos fármacos azólicos han sido asociados a una prolongación del intervalo QT. Se ha publicado raros casos de torsade des pointes durante el tratamiento con fluconazol. Y aunque la asociación entre

el fluconazol y la prolongación del intervalo QT no ha sido formalmente establecida, el fluconazol deberá usarse con cuidado en los pacientes que tienen afecciones potencialmente proarrítmicas, tales como:

- Prolongación documentada, congénita o adquirida, del intervalo QT;
- Cardiomiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca;
- Bradicardia sinusal;
- Arritmias sintomáticas pre-existentes;
- Medicación concomitante con fármacos no metabolizados por la isoenzima CYP3A4 pero conocidos por alargar el intervalo QT (Ver el apartado 4.5 “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Los disturbios electrolíticos tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deberán ser corregidos antes de iniciar el tratamiento con fluconazol.

Se ha demostrado que la halofantrina, en la dosis terapéutica recomendada, alarga el QT_c y que además es sustrato para la isoenzima CYP3A4. No se aconseja la administración concomitante de fluconazol y de halofantrina.

Durante el tratamiento con fluconazol, se ha observado en raros casos el desarrollo de reacciones cutáneas exfoliativas, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis tóxica epidérmica. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas frente a muchos medicamentos. Si se observa el desarrollo de una erupción cutánea en un paciente tratado por una infección micótica superficial, y si ella se considera atribuible al fluconazol, deberá suspenderse la administración de este agente antimicótico. Si se observa la aparición de erupciones en pacientes con infecciones micóticas invasivas/sistémicas, ellos deberán someterse a una monitorización estricta y suspender el fluconazol si desarrollan lesiones bulosas o un eritema multiforme.

En raros casos se ha publicado la presentación de reacciones anafilácticas (Ver el apartado 4.8 “Reacciones adversas”).

Los pacientes que tengan problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.

La dosis de fluconazol debe reducirse si el clearance de creatinina es inferior a 50 ml/min (Ver el apartado 4.2 “Posología y forma de administración”).

Para las mujeres en edad fértil deberá tomarse en consideración las medidas anticonceptivas apropiadas, en caso de estar indicado un tratamiento de larga duración (Ver el apartado 4.6. “Embarazo y lactancia”).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes combinaciones están contraindicadas:

Cisaprida (sustrato de la isoenzima CYP3A4): Se ha publicado informes acerca de reacciones adversas cardíacas, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que habían recibido fluconazol concomitantemente con cisaprida. La administración concomitante de fluconazol y cisaprida está contraindicada.

Terfenadina (con dosis de 400 mg de fluconazol o más altas; sustrato de la isoenzima CYP3A4): Debido a la presentación de trastornos severos del ritmo cardíaco, secundarios a una prolongación del intervalo QT_c en pacientes tratados concomitantemente con derivados azólicos y terfenadina, se han llevado a cabo estudios sobre esta interacción. En un estudio en el cual se administró 200 mg diarios de fluconazol no se evidenció prolongación alguna del intervalo QT_c. Otro estudio, efectuado administrando 400 mg y 800 mg diarios de fluconazol, demostró que una dosis diaria de 400 mg o más de fluconazol aumentan significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina, si los dos medicamentos se toman concomitantemente. El tratamiento concomitante con terfenadina y dosis de

400 mg o más de fluconazol está contraindicado. Cuando se administra dosis de fluconazol inferiores a 400 mg, el paciente deberá ser estrechamente monitorizado.

Astemizol (substrato de la isoenzima CYP3A4): Sobredosis de astemizol han conducido a una prolongación del intervalo QT y causado arritmia ventricular severa, torsade des pointes y paro cardíaco. El tratamiento concomitante con fluconazol y astemizol está contraindicado, debido al peligro potencial de efectos adversos cardíacos severos e incluso, fatales.

Medicamentos que afectan la biotransformación metabólica del fluconazol:

Hidroclorotiazida: En un estudio farmacocinético de interacción efectuado en voluntarios sanos que recibieron concomitantemente fluconazol y dosis múltiples de hidroclorotiazida, se observó que las concentraciones plasmáticas de fluconazol aumentaron en un 40%. Aunque un efecto de dicha magnitud en rigor no debería justificar ninguna modificación de la dosis de fluconazol en pacientes tratados concomitantemente con este tipo de diuréticos, el médico deberá estar consciente de que existe esta relación.

Rifampicina (inductor del sistema CYP450): La ingestión concomitante de fluconazol y de rifampicina produjo una reducción del 25% en la AUC y de un 20% en la vida media del fluconazol. En los pacientes que reciben concomitantemente rifampicina y fluconazol, deberá tomarse en consideración un aumento de la dosis de fluconazol.

Efecto del fluconazol sobre la biotransformación metabólica de otros medicamentos:

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del sistema citocromo P450 (CYP), y un inhibidor moderado de la isoenzima CYP3A4. Además de las interacciones observadas/documentadas, listadas más abajo, existe un riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por las isoenzimas CYP2C9 o CYP3A4 (p.ej., alcaloides del ergot, quinidina) en caso de coadministración de fluconazol. En consecuencia, deberá tenerse precaución cuando se utiliza estas combinaciones y los pacientes deberán ser monitorizados cuidadosamente. Debido a la larga vida media plasmática del fluconazol, su efecto de inhibición enzimática puede persistir todavía durante 4 a 5 días después de finalizado el tratamiento con fluconazol.

Alfentanilo (substrato de la isoenzima CYP3A4): La ingestión de 400 mg de fluconazol 400 mg concomitantemente con la administración intravenosa de 20 µg/kg de alfentanilo en voluntarios sanos aumentó aproximadamente al doble la AUC₁₀ del alfentanilo y redujo el clearance en un 55%, debido probablemente a una inhibición de la isoenzima CYP3A4. Cuando se administra esta combinación puede requerirse un ajuste de las dosis.

Amitriptilina: Varios informes de casos clínicos han descrito el desarrollo de concentraciones aumentadas de amitriptilina y la presentación de signos de toxicidad por derivados tricíclicos al administrar amitriptilina en combinación con fluconazol. Se ha publicado que la coadministración de fluconazol y nortriptilina, que es el metabolito activo de la amitriptilina, da como resultado la aparición de niveles aumentados de nortriptilina. Debido al riesgo de toxicidad por amitriptilina, deberá prestarse especial atención a monitorizar los niveles plasmáticos de amitriptilina para efectuar ajustes de dosis cuando sea necesario.

Anticoagulantes (substrato de la isoenzima CYP2C9): Se ha demostrado que la ingestión concomitante de fluconazol durante el tratamiento con warfarina alarga hasta el doble el tiempo de protrombina. Esto se debe probablemente a una inhibición de la metabolización de la warfarina por la isoenzima CYP2C9. El tiempo de protrombina debe ser estrechamente monitorizado en pacientes tratados con derivados cumarínicos.

Benzodiazepinas (substrato de la isoenzima CYP3A4): La ingestión concomitante de 400 mg de fluconazol y 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentó 3,7 veces la AUC y 2,2 veces la vida media del midazolam, respectivamente. La administración concurrente de 100 mg diarios de fluconazol y de 0,25 mg de triazolam por vía oral, hizo aumentar 2,5 veces la AUC y 1,8 veces la vida media

plasmática del triazolam, respectivamente. Se ha observado potenciación y prolongación de los efectos del triazolam en caso de tratamiento concomitante con fluconazol. Si fuese necesario tratar pacientes con una benzodiazepina al mismo tiempo que con fluconazol, deberá tomarse en consideración una reducción de la dosis de la benzodiazepina, y los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados.

Antagonistas de los canales de calcio (substratos de la isoenzima CYP3A4): Algunos fármacos bloqueadores de los canales de calcio, derivados de la dihidropiridina, entre los que se incluye al nifedipino, isradipino, nicardipino, amlodipino y felodipino, son metabolizados por la isoenzima CYP3A4. Informes publicados en la literatura especializada han documentado edema periférico sustancial y/o concentraciones séricas elevadas de antagonistas del calcio durante el uso concurrente de itraconazol y felodipino, isradipino o nifedipino. También podría ocurrir una interacción con el fluconazol.

Celecoxib (substrato de la isoenzima CYP2C9): En un estudio clínico, el tratamiento concomitante con 200 mg diarios de fluconazol y 200 mg de celecoxib produjo un aumento de un 68 % en la C_{max} y de un 134% en la AUC del celecoxib, respectivamente. Se cree que esta interacción se debe a la inhibición de la biotransformación del celecoxib por la isoenzima 2C9 del citocromo P450. Se recomienda disminuir a la mitad la dosis de Celecoxib en los pacientes tratados concurrentemente con fluconazol.

Ciclosporina (substrato de la isoenzima CYP 3A4): Se ha demostrado interacciones clínicamente significativas con la ciclosporina cuando se administra al mismo tiempo dosis de fluconazol de 200 mg y más altas. En un estudio farmacocinético efectuado en pacientes con transplante renal que recibieron diariamente 200 mg de fluconazol y 2,7 mg/kg/día de ciclosporina, la AUC de la ciclosporina aumentó 1,8 veces, al mismo tiempo que su clearance disminuyó en un 55%. Se recomienda supervigilar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina en los pacientes que reciben un tratamiento con fluconazol.

Didanosina: La coadministración de didanosina y fluconazol parece ser segura y tiene poco efecto sobre la farmacocinética y la eficacia de la didanosina. De todas maneras, es importante monitorizar la respuesta al fluconazol. Puede ser conveniente escalonar la dosis de fluconazol en el período previo a la administración de didanosina.

Halofantrina (substrato de la isoenzima CYP3A4): Los fármacos que inhiben a la CYP3A4 conducen a una inhibición de la metabolización de la halofantrina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (substratos de las isoenzimas CYP2C9 o CYP3A4): El riesgo de miopatía aumenta cuando se administra concomitantemente fluconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados por la isoenzima CYP3A4, tales como la atorvastatina y la simvastatina, o por la isoenzima CYP2C9, como es el caso de la fluvastatina. Pueden ocurrir aumentos individuales de hasta un 200% en el área bajo la curva (AUC) de la fluvastatina como consecuencia de la interacción entre ella y el fluconazol. Debe garantizarse las precauciones necesarias si se considera necesaria la administración concurrente de fluconazol e inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La combinación puede requerir una reducción de la dosis de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Deberá monitorizarse a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía o rabdomiolisis y controlar los niveles de la creatinoquinasa (CK). La terapia con inhibidores de la HMG-CoA reductasa deberá interrumpirse si los niveles de CK presentan un aumento marcado, o si se diagnostica o se sospecha miopatía o rabdomiolisis.

Losartan (substrato de la isoenzima CYP2C9): El fluconazol inhibe a la conversión del losartan en su metabolito activo (E-3174), el cual es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II que ocurre bajo la terapia con losartan. El tratamiento concomitante con fluconazol podría conducir a un aumento de las concentraciones de losartan, junto a una disminución de las concentraciones de su metabolito activo. Se recomienda monitorizar a los pacientes que reciben esta combinación para asegurar el control continuo de su hipertensión.

Anticonceptivos orales: Se ha llevado a cabo dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado, y con varias dosis distintas de fluconazol. La administración de 50 mg de fluconazol no ejerció ninguna influencia sobre las concentraciones de hormonas, pero 200 mg diarios hicieron aumentar la AUC del etinilestradiol y del levonorgestrel en un 40 y un 24%, respectivamente. En consecuencia, es poco probable que la dosificación múltiple de fluconazol a esas dosis tenga una influencia sobre el efecto del anticonceptivo oral combinado.

Fenitoína (substrato de la isoenzima CYP2C9): La ingestión de 200 mg de fluconazol concomitantemente con la administración intravenosa de 250 mg de fenitoína hizo aumentar la AUC de la fenitoína en un 75% y a la C_{min} en un 128 %. Si fuese necesario administrar concomitantemente ambas sustancias, debe controlarse la concentración plasmática de fenitoína para ajustar su dosis, con el fin de evitar la aparición de concentraciones tóxicas.

Prednisona (substrato de la isoenzima CYP3A4): Un paciente que había recibido un trasplante hepático y que tomaba prednisona experimentó una crisis addisoniana cuando se le suspendió un tratamiento de tres meses de duración con fluconazol. La interrupción del fluconazol causó posiblemente un aumento de la actividad de la CYP3A4 que condujo a una degradación intensificada de la prednisona. Los pacientes que reciben una terapia de larga duración con fluconazol y prednisona deberán ser estrechamente monitorizados para detectar signos de insuficiencia adrenal cuando se suspenda en ellos el fluconazol.

Rifabutina (substrato de la isoenzima CYP3A4): Han aparecido publicados algunos informes sobre una interacción cuando se administra concomitantemente fluconazol y rifabutina, la cual causa un aumento de los niveles séricos de esta última. Se ha observado uveítis en pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciben con concomitantemente rifabutina y fluconazol deben ser estrechamente controlados.

Sulfonilureas (substratos de la isoenzima CYP2C9): Se ha demostrado que el fluconazol prolonga la vida media plasmática de las sulfonilureas administradas concomitantemente (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. El fluconazol y los hipoglicemiantes orales derivados de la sulfonilurea pueden administrarse concomitantemente a los diabéticos, pero teniendo siempre en cuenta la posibilidad de que el paciente desarrolle hipoglicemia y monitorizando estrechamente los niveles de glicemia.

Tacrolimus y sirolimus (substratos de la isoenzima CYP3A4): La ingesta concomitante de fluconazol y de tacrolimus en dosis de 0,15 mg/kg dos veces al día hizo aumentar 1,4 y 3,1 veces la C_{min} del tacrolimus a dosis de 100 mg y de 200 mg de fluconazol, respectivamente. Se ha observado toxicidad renal en pacientes que recibían concomitantemente fluconazol y tacrolimus. Aun cuando no se ha llevado a cabo estudios de interacción con fluconazol y sirolimus, cabría esperar una interacción similar parecida a la que ocurre con el tacrolimus. En los pacientes que reciben tacrolimus o sirolimus concomitantemente con fluconazol debe monitorizarse estrechamente los niveles plasmáticos de tacrolimus/sirolimus y la eventual toxicidad.

Teofilina: La ingestión de 200 mg de fluconazol durante 14 días hizo disminuir en un 18% al clearance plasmático promedio de la teofilina. Los pacientes en tratamiento con altas dosis de teofilina o que tengan por otras razones un mayor riesgo de toxicidad por teofilina deberán ser observados minuciosamente durante la terapia con fluconazol, y la dosis de teofilina deberá ajustarse cuando sea necesario.

Trimetrexato : El fluconazol puede inhibir el metabolismo del trimetrexato, llevando a un aumento de sus concentraciones plasmáticas. Si esta combinación no puede evitarse, deberá monitorizarse estrechamente los niveles séricos de trimetrexato y la posible aparición de toxicidad.

Zidovudina : Estudios de interacción han demostrado que la AUC de la zidovudina aumenta en aproximadamente un 20% y un 70% cuando se toma concomitantemente con 200 o con 400 mg diarios de fluconazol, respectivamente. Esto se debe probablemente a una inhibición de la glucoronización. Los pacientes que reciban esta combinación deben ser controlados para detectar efectos laterales relacionados a la zidovudina.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que alargan el intervalo QT: Existen informes de casos clínicos que indican que el fluconazol podría tener la capacidad potencial de inducir un alargamiento de QT, el cual produce arritmias cardíacas serias. Los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y otros fármacos que prolongan el intervalo QT deberán ser monitorizados minuciosamente, debido a que no puede descartarse un posible efecto aditivo.

Anfotericina B: Estudios in vitro e in vivo, efectuados en animales de experimentación, han permitido encontrar un antagonismo entre la anfotericina B y los derivados azólicos. El mecanismo de acción de los imidazoles consiste en una inhibición de la síntesis de ergosterol a nivel de las membranas celulares de los hongos. La anfotericina B actúa uniendo esteroides en la membrana celular y modificando la permeabilidad de la misma. Hasta la fecha se desconocen los efectos clínicos de este antagonismo, y puede ocurrir un efecto similar con el complejo de colesteryl sulfato de anfotericina.

Estudios de interacción han demostrado que no ocurre ninguna modificación clínicamente significativa en la absorción del fluconazol administrado por vía oral junto con alimentos, cimetidina, antiácidos ni después de la terapia por irradiación de todo el cuerpo relacionada al trasplante de médula ósea.

4.6 Embarazo y lactancia

Los datos de varios cientos de embarazadas, tratadas con dosis convencionales (bajo 200 mg/día) de fluconazol, administradas en forma de toma única o de dosis parciales repetidas durante el primer trimestre de la gestación, no indican la aparición de efectos desfavorables sobre el feto.

Existen informes acerca de malformaciones congénitas múltiples (incluyendo braquicefalia, displasia de las orejas, fontanela anterior gigante, incurvación femoral y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol debido a una coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el fluconazol no es clara.

Estudios en animales de experimentación han demostrado efectos teratogénos (Ver el apartado 5.3. “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Administrado en dosis convencionales y como tratamiento de corta duración, el fluconazol no deberá usarse durante la gestación, a menos que sea claramente necesario. En dosis altas y/o en forma de regímenes prolongados, el fluconazol no deberá aplicarse durante el embarazo, excepto para tratar infecciones amenazantes para la vida de la paciente.

El fluconazol pasa hacia la leche materna, alcanzando en ella concentraciones más bajas que las del plasma. La alimentación al pecho puede mantenerse después de la administración única de una dosis convencional de 200 mg de fluconazol o menos. Después del uso repetido o de la ingestión de dosis altas de fluconazol, no se recomienda el amamantamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El fluconazol no influye o ejerce una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, cuando el paciente deba conducir vehículos o utilizar máquinas, deberá tenerse en cuenta que bajo la administración del medicamento ocasionalmente pueden ocurrir vértigo o convulsiones.

4.8 Reacciones adversas

Se ha informado las siguientes reacciones adversas relacionadas al tratamiento en 4.048 pacientes que recibieron fluconazol durante 7 días o más en estudios clínicos:

Sistemas orgánicos	<i>Muy frecuentes</i> >1/10	<i>Frecuentes</i> >1/100, <1/10	<i>Infrecuentes</i> >1/1.000, <1/100	<i>Raras</i> >1/10.000, <1/1,000	<i>Muy raras</i> <1/10.000
generales			fatiga, debilidad, astenia, fiebre		
sistema nervioso central y periférico		cefalea	convulsiones, mareos, parestesia, temblor, vértigo		
piel y anexos		erupción cutánea	prurito	trastorno cutáneo exfoliativo (síndrome de Stevens-Johnson)	
tracto gastro-intestinal		náusea y vómito, dolor abdominal, diarrea	anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia		
aparato músculo-esquelético			mialgia		
sistema nervioso autónomo			sequedad bucal, sudoración		
reacciones psiquiátricas			insomnio, somnolencia		
hígado y vías biliares		aumento clínicamente significativo de AST, ALT y fosfatasa alcalina	colestasis, daño hepatocelular, ictericia Aumento clínicamente significativo de la bilirrubina total	necrosis hepática	
órganos de los sentidos			perversión del gusto		
sistema hematopoyético y linfático			anemia		
sistema inmunitario				anafilaxia	

Se ha observado reacciones clínicas adversas más frecuentemente en pacientes infectados por el VIH (21%) que en los pacientes no infectados por el VIH (13%). Sin embargo, los tipos de reacciones

adversas observadas en los pacientes infectados por el VIH y no infectados por el VIH fueron similares.

Han ocurrido además las siguientes reacciones adversas bajo condiciones en las cuales la relación causal con el medicamento fue incierta (p.ej., estudios abiertos, durante la experiencia post-comercialización):

Sistemas orgánicos	<i>Muy frecuentes</i> >1/10	<i>Frecuentes</i> >1/100, <1/10	<i>Infrecuentes</i> >1/1,000, <1/100	<i>Raras</i> >1/10.000, <1/1.000	<i>Muy raras</i> <1/10.000
sistema nervioso central y periférico				convulsiones	
piel y anexos				alopecia	trastorno cutáneo exfoliativo (síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica), eritema multiforme exudativo
hígado y vías biliares				insuficiencia hepática, hepatitis, necrosis hepática	
sistema inmunitario					anafilaxia, angioedema, edema y prurito facial
sistema hematopoyético y linfático				leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia	
reacciones metabólicas				hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia	

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, el tratamiento es sintomático, con medidas de sostén y lavado gástrico en caso necesario. El fluconazol se excreta principalmente a través de la orina. Una diuresis forzada por volumen podrá, probablemente, aumentar la velocidad de eliminación del medicamento. Una hemodiálisis de 3 horas de duración reduce los niveles plasmáticos en un 50 % aproximadamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Antimicóticos de administración oral, derivados triazólicos.

Código ATC: J02AC01

El fluconazol es un derivado triazólico de efecto micostático que inhibe especialmente la síntesis de esterol en las células del hongo, lo que según se cree, conduce a la aparición de defectos a nivel de las

membranas celulares. El fluconazol es altamente específico para las enzimas pertenecientes al sistema citocromo P-450 del hongo. No se ha encontrado que dosis de 50 mg diarios de fluconazol aplicadas durante 28 días influyan sobre los niveles séricos de testosterona en los hombres ni sobre la concentración de esteroides en mujeres de edad fértil.

El espectro de aplicación cubre un gran número de agentes patógenos incluyendo *Candida albicans*, las especies no *Candida albicans*, los *Cryptococcus spp* y los dermatofitos. La *Candida krusei* es resistente al fluconazol. Un cuarenta por ciento de las *Candida glabrata* son primariamente resistentes al fluconazol. Las infecciones causadas por hongos pertenecientes a la *Aspergillus*-species no deberán tratarse con fluconazol.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: El fluconazol se absorbe bien después de la ingestión oral. La biodisponibilidad absoluta es superior a un 90 %. La absorción oral no es afectada por la ingestión concomitante de alimentos. La concentración plasmática máxima en ayunas se alcanza de 0,5 – 1,5 horas después de la ingestión de la dosis. Con la administración de una dosis diaria, se alcanza un 90% del nivel correspondiente al estado de equilibrio al cabo de 4-5 días.

La concentración plasmática es proporcional a la dosis. Tras la administración de 200 mg of fluconazol, la C_{max} es de alrededor de 4,6 mg/l y las concentraciones plasmáticas correspondientes al estado de equilibrio al cabo de 15 días son de alrededor de 10 mg/l. Después de la administración de 400 mg de fluconazol, la C_{max} es de alrededor de 9 mg/l y las concentraciones plasmáticas correspondientes al estado de equilibrio al cabo de 15 días son de alrededor de 18 mg/l. La ingestión de una dosis doble el Día 1 da como resultado concentraciones plasmáticas correspondientes a un 90% de las del estado de equilibrio el Día 2.

Distribución: El volumen de distribución corresponde al agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

La concentración en la saliva corresponde a la concentración plasmática. En pacientes con meningitis por hongos, la concentración de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente igual al 80% de la concentración plasmática correspondiente.

En el estrato córneo, en la epidermis-dermis y en el sudor exocrino se alcanzan concentraciones de fluconazol más altas que las del suero. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 150 mg una vez por semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo fue de 23,4 µg/g después de administrar 2 dosis y siete días después de la segunda dosis era todavía de 7,1 µg/g.

Eliminación: El fluconazol se excreta principalmente por vía renal. Aproximadamente un 80% de una dosis ingerida se excreta por la orina en forma no metabolizada. El clearance del fluconazol es proporcional al clearance de creatinina. No se han demostrado metabolitos circulantes.

La vida media plasmática es de aproximadamente 30 horas.

Los niños eliminan el fluconazol más rápidamente que los adultos. La vida media plasmática en niños y adolescentes en edades de 5 a 15 años oscila entre 15,2 y 17,6 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos provenientes de estudios convencionales acerca de la toxicidad con dosis repetidas/general, de la genotoxicidad o del potencial carcinogénico, indican que no existe un riesgo especial para los seres humanos que no haya sido ya considerado en otros apartados de este Resumen de las características del medicamento.

En estudios sobre la toxicidad para la reproducción efectuados en ratas se observó un aumento de la incidencia de hidronefrosis y de la extensión de la pelvis renal, además de una mayor letalidad embrionaria. Se evidenció un aumento de las variaciones anatómicas y un retardo de la osificación, como asimismo prolongación del parto y distocia. En estudios sobre la toxicidad para la reproducción efectuados en conejos, se registraron abortos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

almidón de maíz
sílice coloidal anhidro
laurilsulfato de sodio
estearato de magnesio.

Cascos de las cápsulas:

gelatina
azul patente V (E131)
dióxido de titanio (E171)
Las cápsulas de 200 mg contienen también azorubina (E122).

Tinta de imprimir:

cápsulas de 50mg:

goma laca
negro de carbón E153

Cápsulas de 100 mg y 200 mg:

goma laca
negro de carbón E153 (sólo la tinta negra)
dióxido de titanio E171 (sólo la tinta blanca)

Cápsulas de 150mg:

goma laca
negro de carbón E153 (sólo la tinta negra)
eritrosina E127 (sólo la tinta azul)
azul brillante E133 (sólo la tinta azul)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Las cápsulas están incluidas en blisters de folio de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases:

Presentación

Cápsulas de 50 mg: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 y 100 cápsulas.
Cápsulas de 100 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 y 100 cápsulas.
Cápsulas de 150 mg: 1, 2, 4, 6, 10 y 20 cápsulas.
Cápsulas de 200 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 y 100 cápsulas.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación (y eliminación)

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)
Van-der-Smissen-Str. 1
D-22067 Hamburgo
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO