

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de fluconazol cيفا 50 mg contiene 50 mg de fluconazol.
Excipientes: 37,095 mg de lactosa.

Cada cápsula de fluconazol cيفا 100 mg contiene 100 mg de fluconazol.
Excipientes: 74,19 mg de lactosa.

Cada cápsula de fluconazol cيفا 150 mg contiene 150 mg de fluconazol.
Excipientes: 111,285 mg de lactosa.

Cada cápsula de fluconazol cيفا 200 mg contiene 200 mg de fluconazol.
Excipientes: 148,38 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina duras (cápsulas).

fluconazol cيفا 50 mg son cápsulas de gelatina dura del nº 4 con tapa de color granate y cuerpo blanco.
fluconazol cيفا 100 mg son cápsulas de gelatina dura del nº 2 con tapa de color granate y cuerpo amarillo-marfil.

fluconazol cيفا 150 mg son cápsulas de gelatina dura del nº 1 con tapa de color granate y cuerpo amarillo-naranja.

fluconazol cيفا 200 mg son cápsulas de gelatina dura del nº 0 con tapa y cuerpo de color granate.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

1. Candidiasis de las mucosas. Se incluyen las candidiasis orofaríngeas, esofágicas, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutáneas y candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales). Se pueden tratar tanto huéspedes normales como pacientes inmunocomprometidos.
Prevención de las recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.

2. Candidiasis sistémicas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infecciones invasivas por *Candida*, entre las que se incluyen infecciones localizadas en el peritoneo, endocardio, aparato respiratorio, urinario y ojos.
Pueden tratarse también, pacientes con neoplasias, pacientes en unidades de cuidados intensivos, pacientes sometidos a tratamiento con citostáticos o con inmunosupresores o en cualquier otra situación predisponente a infecciones por *Candida*.
3. Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocócica e infecciones en otras localizaciones (pulmonares, cutáneas, etc.).
Pueden ser tratados tanto huéspedes normales, como pacientes con SIDA, trasplantados de órganos o pacientes con otras causas de inmunodepresión. fluconazol cinsa puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con SIDA.
4. Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (3 o más episodios al año). Balanitis por *Candida*.
5. Prevención de infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias que estén predispuestos a tales infecciones como consecuencia de la quimioterapia o radioterapia.
6. Dermatomicosis, entre las que se incluyen infecciones tales como Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicosis), e infecciones dérmicas por *Candida*.
7. Micosis endémicas profundas, en pacientes inmunocompetentes tales como coccidiomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

4.2 Posología y forma de administración

POSOLOGÍA:

Se comercializa fluconazol en presentaciones orales e intravenosas. La vía de administración a utilizar dependerá del estado clínico del paciente y se optará por una u otra vía según criterio médico. Al cambiar de una vía de administración a otra no es necesario cambiar la dosis diaria.

Cuando se opte por la vía oral, se deberá elegir la presentación de fluconazol que mejor se adapte a la pauta posológica y a las necesidades individuales de cada paciente.

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

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

Adultos

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

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

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

2. Para el tratamiento de las candidemias, candidiasis diseminadas u otras infecciones invasivas por *Candida*, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguidos de 200 mg diarios. Según la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica del paciente.
- 3a. Para el tratamiento de la meningitis criptocócica y otras localizaciones de la infección por criptococos, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguida de 200-400 mg una vez al día. La duración del tratamiento de las infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica del paciente, pero habitualmente oscila entre 6-8 semanas como mínimo para la meningitis criptocócica.

Para la prevención de las recidivas de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, una vez que hayan recibido un ciclo completo de tratamiento primario, fluconazol puede administrarse indefinidamente a una dosis diaria de 200 mg.

4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal se administrará una dosis única de 150 mg de fluconazol.

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

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

5. La dosis recomendada de fluconazol para la prevención de las candidiasis es de 50-400 mg una vez al día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar la infección fúngica. Para el tratamiento profiláctico de la candidiasis orofaríngea, la dosis recomendada es de 50-100 mg diarios. Para el tratamiento profiláctico de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 50-200 mg diarios. Para pacientes con riesgo elevado de infección sistémica, por ejemplo, pacientes en los que se espera que presenten una neutropenia profunda o prolongada, la dosis recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de fluconazol debe iniciarse varios días antes de la aparición de la neutropenia y continuarse durante los 7 días posteriores a la fecha en la que el recuento de neutrófilos supere el valor de 1000 células por mm³.

6. Para el tratamiento de las dermatomicosis, entre las que se incluyen las infecciones como Tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es una dosis diaria de 50 mg o una dosis de 150 mg a la semana. La duración del tratamiento es, normalmente, de 2 a 4 semanas, aunque las Tinea pedis pueden requerir tratamiento durante un período máximo de 6 semanas. Para el tratamiento de las Tinea versicolor, la dosis recomendada es una dosis diaria de 50 mg durante 2 a 4 semanas, o una dosis semanal de 300 mg durante 2 semanas y en algunos pacientes puede ser necesaria una dosis semanal adicional.

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

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

Población pediátrica

Al igual que en las infecciones de adultos la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. fluconazol cifa se administrará en una dosis única diaria.

En niños con función renal comprometida ver dosis en “Uso en pacientes con Insuficiencia renal”.

Niños mayores de 4 semanas de edad:

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

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

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

No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 400 mg al día.

Niños de 4 semanas de edad o menores:

Los neonatos excretan el fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida deben utilizarse las mismas dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 horas. En las semanas tercera y cuarta de vida, la dosis debe administrarse cada 48 horas. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen esta posología en niños recién nacidos a término (ver sección 5.2).

No debe sobrepasarse la dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas durante las 2 primeras semanas de vida.

En niños que tengan entre 3 y 4 semanas de vida, no debe sobrepasarse la dosis de 12 mg/kg cada 48 horas.

La farmacocinética de fluconazol no se ha estudiado en niños con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

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

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

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas deben ingerirse enteras con agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al fluconazol o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otros compuestos azólicos relacionados.
- Coadministración de fluconazol con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan por el CYP3A4, como cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida y quinidina (ver sección 4.4 y 4.5.).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver sección 4.2).

En raras ocasiones, fluconazol se ha asociado con toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. La hepatotoxicidad de fluconazol ha sido normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento. Los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar el desarrollo de una alteración hepática más grave. La administración de fluconazol deberá interrumpirse si aparecen signos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, que puedan ser atribuibles a fluconazol.

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

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

En casos raros, y al igual que con otros azoles, se ha notificado anafilaxia.

Algunos derivados azólicos, incluido fluconazol, se han asociado a una prolongación del intervalo QT. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de torsade de pointes en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían a pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo que podrían haber contribuido, como alteración anatómica del corazón, anomalías electrolíticas y/o medicación concomitante.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con disfunción renal (ver sección 4.2).

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Deben monitorizarse los pacientes en tratamiento con fluconazol que estén recibiendo de forma concomitante medicamentos con un margen terapéutico estrecho y que se metabolizan a través del CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. 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 (ver sección 4.3):

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardiológicos entre las que se incluye torsade 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 QT. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver sección 4.3).

Terfenadina: Dada 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, se han realizado estudios de interacción. Un estudio realizado con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver sección 4.3). La administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día debe realizarse monitorizando cuidadosamente al paciente (ver sección 4.4).

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 torsade 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).

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

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente muerte súbita. Esta combinación se debe evitar.

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

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

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.

- Efectos de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y moderado del 3A4 del citocromo P450. 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: En un estudio se observó una reducción del aclaramiento y del volumen de distribución de alfentanilo, así como el aumento de su $T_{1/2}$ cuando se administra de forma concomitante con fluconazol. La inhibición del CYP3A4 por fluconazol se apunta como un posible mecanismo de acción. 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 aditivo antifúngico en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infección intracraneal por *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infección sistémica por *A.fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

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

Azitromicina: En un estudio abierto, randomizado, cruzado, triple 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.

Benzodiacepinas (de acción corta): Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser mayor tras la administración oral de fluconazol que con la administración intravenosa. 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.

Fluconazol aumenta el AUC de triazolam (dosis únicas) aproximadamente un 50%, la C_{max} un 20-32% y la $t_{1/2}$ un 25-50%, debido a la inhibición del metabolismo de triazolam. Puede ser necesario ajustar la dosis de triazolam.

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 derivados de la dihidropiridina (nifedipino, isradipino, amlodipino 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 el 68 % y el 134 %, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina. Cuando se administren ambos medicamentos de forma concomitante puede reducirse la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener en cuenta el 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 de muerte por posible interacción del fentanilo y fluconazol. El autor consideró que el paciente falleció por intoxicación por fentanilo. Además, en un estudio randomizado y cruzado con doce voluntarios sanos se evidenció que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo. Concentraciones elevadas de fentanilo pueden producir depresión respiratoria.

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

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 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 se sospecha miopatía o rabdomiolisis.

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 a los pacientes que reciben esta combinación para asegurar el control de su presión arterial.

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 aumentó un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De forma similar, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la C_{max} y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-

ibuprofeno] aumentó 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.

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales 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, la utilización de múltiples dosis de fluconazol a las dosis anteriormente citadas, es poco probable que afecte la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. 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 experimentó 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, cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol a pacientes que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y fluconazol, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia adrenal.

Rifabutin: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutin, aumentando el AUC de rifabutin hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciban rifabutin y fluconazol de forma concomitante deben ser estrechamente monitorizados en busca de signos/síntomas de toxicidad con rifabutin.

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la C_{max} de saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, y reduce el aclaramiento de saquinavir alrededor del 50%, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glicoproteína-P. Puede ser necesario ajustar la dosis de saquinavir cuando se administra concomitantemente con fluconazol.

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 de sirolimus.

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.

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 oral de tacrolimus cuando se administra concomitantemente con fluconazol, en base a la concentración de tacrolimus.

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

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 que se manifestaron como pseudotumor cerebral, que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación, pero debe vigilarse la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el SNC.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la C_{max} y el AUC de zidovudina un 85% y un 75% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral del 45%. La semivida de zidovudina se prolongó 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.

Nevirapina: El uso concomitante de fluconazol y nevirapina produce un incremento del 100% en los niveles plasmáticos en comparación con los niveles plasmáticos observados con la administración de nevirapina exclusivamente. Por tanto, los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y antiretrovirales deben vigilarse de forma estricta.

Didanosina: La co-administración de didanosina y fluconazol no parece afectar a la farmacocinética y la acción de la didanosina. Puede ser de ayuda el cambiar el momento de la administración de fluconazol de forma que preceda a la administración de didanosina.

Trimetrexato: El fluconazol puede inhibir el metabolismo del trimetrexato produciendo un aumento de sus concentraciones plasmáticas. Si esta combinación no puede evitarse, se deben monitorizar estrechamente la toxicidad y los niveles plasmáticos de trimetrexato.

Bases xánticas, otros medicamentos antiepilépticos e isoniacida: Si hay una administración concomitante con bases xánticas, otros medicamentos antiepilépticos e isoniacida, se deben realizar ensayos de seguimiento.

Otras interacciones

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Se han notificado casos clínicos que indican la posibilidad de que fluconazol pueda inducir una prolongación del intervalo QT, conduciendo a arritmias cardíacas graves. Los pacientes tratados simultáneamente con fluconazol y otros fármacos que prolonguen el intervalo QT deben ser estrechamente monitorizados, debido a que no se puede descartar un posible efecto aditivo.

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.

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

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

Se han notificado casos de anomalías congénitas múltiples en niños cuyas madres fueron tratadas durante al menos 3 meses o más con altas dosis de fluconazol (400-800 mg/día) para coccidiomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos acontecimientos no es clara.

Los estudios en animales evidencian efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

Deberá evitarse la administración durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones fúngicas graves o que supongan un riesgo para la vida, si el efecto beneficioso previsto por el uso de fluconazol puede superar los posibles riesgos para el feto.

Lactancia:

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Si se conduce o se manejan máquinas se debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

4.8 Reacciones adversas

El fluconazol generalmente se tolera bien.

En algunos pacientes, particularmente aquellos con patologías subyacentes graves tales como SIDA y cáncer, se han observado cambios en las pruebas de función renal y hematológica y alteraciones hepáticas (ver sección 4.4) durante el tratamiento con fluconazol y con agentes comparadores, pero la relevancia clínica y la relación con el tratamiento no están claras.

A continuación se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con fluconazol, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); muy raras ($\leq 1/10.000$), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema	Rara	Anafilaxia

inmunológico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Hipopotasemia
	Rara	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio, somnolencia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Mareos, convulsiones, alteración del gusto, parestesia
	Rara	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
Trastornos cardíacos	Rara	Torsade de pointes, prolongación del intervalo QT
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos
	Poco frecuente	Dispepsia, flatulencia, boca seca
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento en los niveles de Alanina aminotransferasa, aumento en los niveles de Aspartato aminotransferasa, aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre
	Poco frecuente	Colestasis, ictericia, bilirrubina aumentada
	Rara	Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash
	Poco frecuente	Prurito, urticaria, aumento en la sudoración, erupción medicamentosa
	Rara	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y el tejido conjuntivo	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	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 Sobredosis

Se han comunicado casos de sobredosis con fluconazol y alucinaciones y un 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 predominantemente por la orina; por ello, la diuresis forzada incrementará, muy probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicótico de uso sistémico, derivado triazólico. Código ATC: J02AC01

Propiedades generales

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

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

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

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

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

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

Se han comunicado casos 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.

La eficacia de fluconazol en *Tinea capitis* se ha estudiado en dos ensayos controlados y randomizados, con un total de 878 pacientes comparando fluconazol con griseofulvina. Fluconazol en dosis de 6 mg/kg/día durante 6 semanas no fue superior a griseofulvina a dosis de 11 mg/kg/día administrada durante 6 semanas.

La tasa de éxito global en la sexta semana fue baja (fluconazol 6 semanas: 18,3%; fluconazol 3 semanas: 14,7%; griseofulvina: 17,7%) en todos los grupos tratados. Estos resultados no son inconsistentes con la historia natural de *Tinea capitis* sin tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa. Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas postdosis con una semivida de eliminación de aproximadamente 30 horas.

Distribución

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

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

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

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

Metabolismo – eliminación:

Su eliminación es preferentemente renal, apareciendo en la orina el 80% de la dosis sin modificar. El aclaramiento de fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

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

Un estudio comparó las concentraciones en plasma y saliva tras una dosis única de 100 mg de fluconazol administrado en suspensión oral (mediante enjuague y retención en la boca durante dos minutos y tragado), o en cápsula. La concentración máxima de fluconazol en saliva con la suspensión se observó a los cinco minutos de la ingestión, y fue 182 veces superior a la concentración máxima en saliva tras la administración de la cápsula, la cual se alcanzó cuatro horas después de la ingestión. Tras aproximadamente cuatro horas, las concentraciones de fluconazol en saliva fueron similares. El AUC media (0-96) en saliva fue significativamente superior tras la administración de la suspensión comparado con la cápsula. No se produjeron diferencias significativas en la tasa de eliminación desde la saliva o en los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para ambas formulaciones.

Farmacocinética en la población pediátrica

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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Después 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. 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 séptimo día y 47 (27 a 68) el decimotercer día. 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 séptimo día y disminuyó hasta una media de 360 (rango 167 a 566) el decimotercer día. 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 séptimo día y hasta 1328 (rango 1040 a 1680) el decimotercer día.

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 mcg/ml y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de $76,4 \pm 20,3$ mcg.h/ml y la vida 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 horas, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Por lo tanto, la alteración de la disposición de fluconazol en ancianos, parece estar relacionada con la reducida función renal, característica de este grupo. En 21 de 22 sujetos se observa que la vida media de eliminación terminal, comparada con la esperada, según el aclaramiento de creatinina derivado de sujetos sanos y sujetos con varios grados de insuficiencia renal, estaba dentro del intervalo de confianza del 95%. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que los valores mayores de los parámetros farmacocinéticos observados en ancianos comparados con voluntarios jóvenes y sanos se deben a la disminución de la función renal, esperada en los varones ancianos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

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

Alteración de la fertilidad

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

Contenido de la cápsula: Almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón sódico de patata, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, lactosa monohidrato y laurilsulfato de sodio.

Cápsula de gelatina dura:

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

fluconazol cinfa 50 mg se presenta en envases de 7 y 500 (Envase clínico) cápsulas.
fluconazol cinfa 100 mg se presenta en envases de 7 y 100 (Envase clínico) cápsulas.
fluconazol cinfa 150 mg se presenta en envases de 1, 4 y 100 (Envase clínico) cápsulas.
fluconazol cinfa 200 mg se presenta en envases de 7 y 100 (Envase clínico) cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

fluconazol cinfa 50 mg cápsulas duras EFG: 7 de Julio de 2006
fluconazol cinfa 100 mg cápsulas duras EFG: 5 de Julio de 2006
fluconazol cinfa 150 mg cápsulas duras EFG: 7 de Julio de 2006
fluconazol cinfa 200 mg cápsulas duras EFG: 7 de Julio de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2011