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

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

Trecuencias			
Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	ı	Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteraciones del gusto	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardiacos			Torsade de pointes**, prolongación del intervalo QT**
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa**, aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa**, aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre**		Insuficiencia hepática**, necrosis hepatocelular**, hepatilis**, daños hepatocelulares**.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción**	Erupción medicamentosa* **, urticaria**, prurito, aumento en la	Necrólisis epidérmica tóxica**, síndrome de Stevens - Johnson**, pustulosis exantemátic

*incluyendo erupción fija medicamentosa
** ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

y del tejido conjuntivo

y alteraciones en el lugar de administrac

Trastornos

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

Fatiga, malestar

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la Página Web de la ANMAT: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Se han notificado casos de sobredosis con fluconazol con alucinaciones y comporta-

En caso de sobredosis puede ser adecuado un tratamiento sintomático, con manteni-

miento 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 disminuve los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

na, may producimente, la evicidad de eliminación. Oria sesión de heriodialisis de l'es horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

Datos Preclínicos sobre 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 uso

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

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

Toxicidad reproductiva Fluconazol no alteró la fertilidad de ratas macho o hembra tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 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 ó 10 mg/kg; se observó un incremento en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación a las dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis superiores. A las dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg y encrementó la embrioletalidad en ratas y las anormalidades fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación cráneo-facial

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

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en **Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones**

Modo de conservación Conservar a temperatura entre 5°C y 25°C en lugar seco y aireado. Proteger de la luz

Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones Este medicamento es de un solo uso. Después del uso, deseche el envase y todo el

mento o resto no utilizado debe desecharse de acuerdo con las regulaciosu uso, la solución tiene que ser inspeccionada visualmente. Sólo se deber

dañado.

No conecte envases de plástico en serie. Esta práctica puede producir una embolia gaseosa debida al aire residual que se extrae del primer envase antes de la administración del líquido del segundo envase.

Fluconazol Jayor 2 mg/ml debe administrarse por perfusión intravenosa a una

Fluconazol Jayor 2 mg/ml es compatible con las siguientes soluciones: a) Solución de Glucosa 20% (200 mg/ml)

- a) Solución de Glucosa 20% (200 mg/mi)
 b) Solución de Ringer
 c) Solución de Ringer Lactato
 d) Solución de Clouro de Potasio 20 mEq/l en Solución de Glucosa al 5%
 e) Solución de Bicarbonato Sódico 4,2% (42 mg/ml)
 f) Solución de Bicarbonato Sódico 8,4% (84 mg/ml)
 g) Solución de Clouro Sódico 9,9% (9 mg/ml)
 h) Solución para perfusión Isofundin

listados arriba.

Aunque no se han percibido incompatibilidades específicas, no se recomienda la

Fluconazol Jayor 2 mg/ml se presenta en envase conteniendo 100 ml de solución parenteral, en cajas de 1, 6, 10, 12, 20, 24, 40 y 60 unidades, todas de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 58.829



Elaborado por: Laboratorios Jayor S.R.L. Calle 2, N° 61, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina – info@jayor.com.ar

Director Técnico: Fco. Luciano Martín M.P. 19.145

Ultima revisión: Agosto 2018

FLUCONAZOL JAYOR FLUCONAZOL 2 mg/ml



SOLUCIÓN PARENTERAL DE GRAN VOLUMEN

Industria Argentina
Uso exclusivo Hospitalario – Estéril – Libre de Piretógenos

Venta bajo receta archivada

Uso Invectable Intravenoso

Fórmula cuali-cuantitativa

uconazol	200 mg
oruro de Sodio	900 mg
gua para inyectables c.s.p.	100 ml
odio	154 mmol/l
smolariad Teórica	315 mOsm/l

Acción Terapéutica
Antifuncico de amplio espectro para micosis localizada o sistémica

Fluconazol Jayor está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver Propiedades Farmacodinámicas):

- Fluconazol Jayor está indicado en adultos para el tratamiento de:
 Meningitis criptocócica (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).
 Coccidioidomicosis (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).
- Candidiasis invasiva.

 Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y la candidiasis mucocutánea crónica.

 - Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la
- higiene dental o el tratamiento tópico sean insufic

Fluconazol Jayor está indicado en adultos para la profilaxis de

Fluconazor Jayor está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de una meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas.

- Recaídas de candidiasis ordaríngea 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 Propiedades Farmacodinámicas)

Fluconazol Javor está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17

Fluconazol Jayor se usa para el tratamiento de candidiasis de las mucosas (orofaringea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocóccica y profilaxis de infecciones por Candida en pacientes inmunocomprometidos. Fluconazol puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocóccica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias (ver Advertencias y ecauciones Especiales de Empleo)

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 teneres en cuenta las recomendaciones oficiales para el uso adecuado de los attifúncioses.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos, código ATC: J02A C01

Mecanismo de acción:
Fluconazol es un fármaco antifíngico triazólico. Su modo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosintesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroles 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

testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 a 400 mg de fluconazol no tiene un efecto clínicamente significativo sobre los niveles 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 a su metabolismo

Suscepublicad in vitro: In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de Candida más comunes clinicamente (incluida C. albicans, C. parapsilosis y C. tropicalis). C. glabrata muestra un amplio espectro de sensibilidad mientras que C. krusei es resistente a fluconazol.

Fluconazol también presenta actividad in vitro frente a Crytococcus neoformans y Crytococcus gattii, así como mohos endémicos Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis Histoplasma capsulatum y Paracoccidoides brasilensis.

Relación farmacocinética / farmacodinámica:

neración rarmacocinetica / farmacodinámica:

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 la AUC y la dosis de fluconazol. Existe, incluso, una relación directa, aunque imperfecta, entre la AUC o la dosis y la respuesta clínica satisfactoria en el tratamiento de una candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones cruzadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismo de resistencia: Candida spp ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos meca

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 sensibles a fluconazol (por ejemplo Candida krusei). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (seaún EUCAST)

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 antifungicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de Candida (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol, (válidos desde el 16/11/2015), versión 8.0). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución CMI en especies específicas y nuntos de corte son independientes de la distribución CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asocia las infecciones humanas. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

7 iii iii ii	(S≝R>[mg/L])			(S⊴/R>[mg/L]) no co			no relacionado con especies (S≤/R>[mg/L]
		Candida glabrata		Candida parapsolosis		Candida guilliermond	ii
Fluconazol	2/4	0,002/32		2/4	2/4	IE	2/4

Antifúngicos Puntos de corte relacionados con especies

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 son un objetivo

pobre para la terapia con este medicamento.

IE = No hay sufficiente evidencia de que la especie en cuestión sea un buen objetivo par la terapia con el medicamento. El valor de los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF para esta especie es en general superior al de C. albicans.

Farmacocinética
Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración

sistémica) superiores al 90% respecto a los niveles alcanzados tras la administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4-5 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.

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 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 cefalorra-

Se alcanzan elevadas concentraciones de fluconazol, por encima de las concentraciones nes séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrino. Flucona zol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración zoi 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 μ g/g y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 μ g/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 μ g/g y 7 días tras la segunda dosis de 7,1 μ g/g. La concentración de fluconazol en las uñas tras 4 meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05 μ g/g en uñas sanas y de 1,8 μ g/g en uñas enfermas; fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas 6 meses tras la finalización del tratamiento.

quídeo es aproximadamente el 80% de la plasmática.

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

La semivida de eliminación plasmática de fluconazol es aproximadamente 30 horas. Su elliminación 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.

Tro nay evidencia de metadolinos circularites. 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.

Farmacocinetica 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

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

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 semivida de eliminación media 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 semivida de eliminación plasmática de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la semivida de liturinación 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 administró 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) al primer día visiminuó con el tiempro hasta una media de 53 (rango (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.

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 1.183 (rango 1.070 a 1.470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1.184 (rango 510 a 2.130) el día 7 y hasta 1.328 (rango 1.040 a 1.680) el día

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.

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 descriptos 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 tue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición en accidente a pariance parace estar refazionado con la colución con la fueró renal pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función rena característica de este grupo.

Posología y Modo de Administración

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 laboratorio indiquen que la infección activa ha remitido. Un período de tratamiento inadecuado puede producir la recurrencia de la

Indicaciones		Posologia	Duración del tratamiento	
Criptococosis	Tratamiento de la meningitis criptocóccica.	Dosis de carga: 400 mg el 1er 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 mante- nimiento para pre- venir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurren- cia.	200 mg al día.	Indefinido a la dosis de 200 mg 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 1º 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 la candidiasis de las	Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el 1er día. Dosis posteriores:	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función	

100 mg a 200 mg al

comprometida utilizares

utilizarse durante períodos

de tiempo más largos

inmune

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
	Candidiasis esofágica	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el 1er día. Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg diariamente.	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 una recaída de candidiasis de	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.
las mucosas en pacientes infectados con VIH que corren un alto riesgo de experimentar recidiva.	Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al dia o 200 mg 3 veces por semana.	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune.
Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada.		200 mg a 400 mg.	El tratamiento debe co- menzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y continuar durante 7 días después de la recuperación de la neu- tropenia, cuando el recuento de neutrófilos sea superior a 1.000 células / mm ³ .

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada La dosis debe ser ajustada en base a la función renal. (ver **Pacientes con Insufici**

Fluconazol se excreta mayoritariamente en la orina como sustancia activa inalterada. 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 con la indicación) debe basarse en la siguiente tabla

Aclaramiento de creatinina (mL / min)	Porcentaje de dosis recomendado
> 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

<u>Pacientes con insuficiencia hepática</u>
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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo y Reacciones Adversas).

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

Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol Jayor 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

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

Indicación	Posología	Recomendaciones
Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Siguientes 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.
Tratamiento de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocóccica en niños con alto riesgo de recurrencias.	Dosis: 6 mg/kg al día.	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
Profilaxis de infecciones por Candida 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 cuál 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

atos excretan el fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que

apoyerria posologia errificos a termino (ver Propiedades Parmacocineticas).			
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.	

Forma de Administración

Fluconazol Jayor solución para perfusión está formulado en cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %); cada 200 mg (bolsa de 100ml) contienen 15 mmol de Na+ y de Cl-. Dado que fluconazol Jayor solución para perfusión está formulado en cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %); cada 200 mg (bolsa de 100ml) contienen 15 mmol de Na+ y de Cl-. Dado que

fluconazol está disponible como solución diluida de cloruro sódico, en los pacientes que precisen una restricción de sodio o de fluidos, se debe tener en cuenta la velocidad de administración de fluidos.

Fluconazol Jayor debe administrarse por infusión intravenosa

No conectar en serie envases de plástico, dado que puede producir una embolia gaseosa debida al aire residual que pueda ser arrastrado desde el primer envase antes de que la administración del líquido del segundo envase sea completada. La presurización de soluciones intravenosas en envases de plástico flexible para aumentar las velocidades de flujo puede dar lugar a una embolia gaseosa si el aire residual en envase no está totalmente evacuado entes de la administración. El uso de un equipo de administración intravenosa con filtro de ventilación en posición abierta podría provocar una embolia gaseosa por lo tanto, este tipo de equipos no deben utilizarse con recipientes de plástico flexibles. La perfusión deber realizarse con un equipo de administración estéril y apirógeno, utilizando técnica aséptica. El equipo debe ser cebado con la solución a fin de prevenir la entrada de aire en el sistema. No conectar en serie envases de plástico, dado que puede producir una embolia

La solución para perfusión deber ser inspeccionada visualmente antes de su administra ción. No administrar a menos que la solución esté transparente, libre de partículas visibles y el envase intacto. En caso de que esta se encuentre turbia, no debe utilizarse. es parcialmente usados no deben ser reconectados. Después del primer uso

el envase y cualquier contenido no utilizado, deben ser desechados. Administrar inmediatamente después de conectar el equipo de perfusión.

Para abrir: Retire la bolsa de su envoltura protectora a partir de la muesca rasgada de la parte superior y extraiga el envase de la solución. Verifique si existen fugas diminutas oprimiendo fuertemente la bolsa. La solución no

debe ser utilizada si el envase o el cierre de encuentran dañados ya que pudo haber oriano la esterinuación: il se requiere medicación suplementaria, siga las instrucciones a continuación antes de reparar la administración:

<u>Preparación para la administración:</u>
Pueden añadirse medicamentos suplementarios compatibles a través de los puertos para los medicamentos

para ios friedicamentos.

1. Cuelgue el envase por el ojal de soporte
2. Retire el protector plástico de uno de los puertos inferiores del envase. Tenga en cuenta que la zona por debajo de la hoja del puerto para los medicamentos es estéril.

3. Conecte el equipo de administración. Refiérase a todas las instrucciones que acompañan el equipo

Para agregar la medicación:

1. Prepare el sitio de medicación

2. Punce el puerto autosellable utilizando una aguja calibre 20G a 22G e inyecte. De esta manera se pueden hacer adiciones múltiples.

3. Mezcle completamente la solución y el medicamento

Para agregar la medicación durante la administración de la solución:

1. Cierre la pinza del equipo y aguarde hasta que se detenga el goteo en la cámara

- correspondiente
 2. Prepare el puerto para agregar la medicación
 3. Punce uno de los puertos autosellables utilizando la jeringa con aguja de calibre 20G
- 4. Retire el envase del soporte IV y/o voltéelo a una posición boca arriba.
 5. Evacúe ambos orificios oprimiéndolos mientras que el recipiente se encuentra boca

6. Mezcle la solución v medicación completamente 7. Regrese el recipiente a la posición de uso, abra la pinza y continúe la administración

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes.
Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamientos con dosis múltiples de 400 mg o superiores de fluconazol al día, en base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples.
Está contraindicada la coadministración de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CVP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pizomida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban fluconazol (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo e Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Advertencias y Freduciono 227 Tinea capitis

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

lugares (por ejemplo, criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, por lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas, tales como la paracoccidioidomicosis, la esporotricosis linfocutánea e

histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver Posología y Forma de Administración).

Insuficiencia adrenal
Se sabe que el ketoconazol puede causar insuficiencia adrenal, y esto puede ser aplicable al fluconazol, aunque en casos raros. La insuficiencia adrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona se describe en Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción, Efectos de fluconazol sobre otros

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática Fluconazol debe administrarse con precaución en pademies con distintición nepatica. 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.

pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el miento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más

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

Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la farmacovinilancia se han polificado muito. Algunos azoles, incluido fluconazol, se nan 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, anormalida-des electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su partición.

aparición.

Fluconazol Jayor debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarritmicas. 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 Contraindicaciones e Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

Se ha demostrado que halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es un sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver **Interacción con Otros Medicamentos y** Otras Formas de Interacció

Reacciones dermatológicas
Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como
Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis 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
erupcion, 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 y el tratamiento con fluconazol deberá
ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampullosas o entema multiforme. ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

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

Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Fluconazol también inhibe el CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver Contraindicaciones e Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

Excipientes

Este medicamento contiene aproximadamente 3.54 mg de sodio por ml (0.154 mmol) lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de nacientes con dietas pobres en sodio

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

te con los siguientes medic

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 es plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc

La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo luconazol (ver Contraindicaciones).

Terfenadina:
Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardiacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver Contraindicaciones). Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concenti

puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Aunque no se han realizado estudios in vitro ni in vivo, la administración concomitante de Adrique no se han realizado estudios invitor in invitor, la administración concomicane 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 torsade de pointes. La administración concominozida está contraindicada (ver Contrai

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

El uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente, muerte súbita cardiaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicad (vez Cantraindicados) contraindicada (ver Contraindicaciones).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos no está recome

Halotantrina:
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, torsade de pointes) y, consecuentemente, muerte cardiaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

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

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar las dosis: Efectos de otros medicamentos en fluconazol Hidroclorotiazida:

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

inistración 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 pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce afectación clínicamente significativa

Efectos de fluconazol sobre otros medicamentos Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y

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

Alleritatillo:

Durante el tratamiento concomitante con 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.

Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina v 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.

La admini

intreticina B: a administración concomitante de fluconazol y anfotericina B a ratones infectados, into normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto ntifúngico aditivo en infecciones sistémicas por C. albicans, ausencia de interacción en fecciones intracraneales por Cryptococcus neoformans y antagonismo de los dos ledicamentos en infecciones sistémicas con A. fumigatus. Se desconoce la relevancia ínica de los resultados de estos estudios.

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 o indanediona a la vez que fluconazol, el tiempo de protrombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

Benzodiazepinas de acción corta, por 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 benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminiur la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

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

pacientes deberían ser monitorizados adecuadame

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

rtatamiento concomitante con fluconazol (200 mg diarios) y celecoxib (200 mg), mentó la C_{max} y la AUC de celecoxib en un 68% y un 134% respectivamente. Puede r necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitan-

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 de riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando s utilización de esta combinación

e ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible na notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la poeracción del fentanilo y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sano evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentan evadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria, cientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de deprespiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

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

Inmunodepresores (por ejemplo: ciclosporina, everolimus, sirolimus tacrolim

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

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

Sirolimus.
Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus, debido, 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.

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 angiotensina II, mecanismo de acción del losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación de fármacos.

Metadona:

Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un aiuste de la dosis de metador

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):
La C_{max} y el AUC del 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 a otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustra la dosis de los AINEs. AINEs. Puede ser necesario aiustar la dosis de los AINEs.

Fentiona: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento de la AUC24 de la fenitoína del 75% y de la C_{min} un 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

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 flucona

Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutina, aumentando el AUC de rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado espisódios de uveitis en pacientes a quiénes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de

Saquinavir: Fluconazol aumenta la AUC y la C_{max} del saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la 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

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

En un estudio de interacción controlado por placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de desarrollar toxicidad por teofilina deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de

Alcaloides de la vinca:

Aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina), lo que puede producir una neurotoxicidad posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC

Voriconazol (inhibidor del CYP2C9 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 Cmax y el AUC de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y del 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 monitorizacion de los efectos adversos asociados a voriconazol si este se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Fluconazol aumenta la C_{max} y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectiva te, 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

y azitromicina.

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

Anticonceptivos orales:

Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados Se nan realizado dos estudios farmacocineticos 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 a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Ivacaftor:

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

Fertilidad. embarazo v lacta

Embarazo Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las

on estudio observaciona na indicado un mayor nesgo de aporto espontarieo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre. Se han notificado casos de anomalías congénitas múltiples (incluyendo braquicefalia, displasia de oído, fontanela anterior gigante, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres tueron 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 Datos Preclínicos Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administrada como dosis única o dosis repetidas durante el

primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto 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

Fluconazol nasa a la leche materna alcanzando concentraciones menores que las asonáticas. Se puede mantener la lactancia tras la administración de una do tándar de 200 mg de fluconazol o menor. La lactancia no se recomiend lministración de dosis múltiples o dosis elevadas de fluconazol.

sobre Seguridad)

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver **Datos Preclínicos**