

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TAVOR
Comprimidos 150 mg
FLUCONAZOL

FÓRMULA:

Cada Comprimido de 150 mg contiene:

Fluconazol 150 mg

~~Lactosa~~

~~Almidón de maíz~~

~~Almidón glicolato de sodio~~

~~Estearato de magnesio~~

(De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)



ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antimicótico para empleo sistémico, derivado triazólico.

Código ATC: J02AC01

INDICACIONES:

Fluconazol está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis ~~criptocócica~~ **Criptocósis meníngea.**
- ~~Coccidiosis~~ **Coccidioidomycosis**
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluida candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (llagas en la boca causadas por prótesis dentales) si la higiene dental o el tratamiento tópico son insuficientes.
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; cuando el tratamiento local no es adecuado.
- Balanitis candidiásica, cuando el tratamiento local no es adecuado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TAVOR COMPRIMIDOS 150 mg**

- Dermatomicosis incluidas *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando el tratamiento sistémico no es adecuado.
- *Tinea unguium* (onicomicosis) cuando otros tratamientos no se consideran adecuados.
- ***Fluconazol está indicado en adultos para la profilaxis de:*** Recaída de ~~meningitis-criptocócica~~ **criptococosis meníngea** en pacientes con alto riesgo de reaparición.
- Recaída de candidiasis orofaríngea o esofágica en pacientes infectados por VIH que se encuentran en alto de riesgo de experimentar una recaída.
- Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios en un año).
- Profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con cánceres sanguíneos tratados con quimioterapia o pacientes que han recibido trasplantes de células madres hematopoyéticas).

Puede instaurarse el tratamiento antes de conocer el resultado de los cultivos y otros estudios de laboratorio; no obstante, una vez que se disponga de los resultados debe ajustarse el tratamiento en consonancia.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:***Mecanismo de acción:***

Fluconazol es un agente antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la desmetilación de 14 alfa-lanosterol mediada por el citocromo P-450, un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides se correlaciona con la pérdida consecuente de ergosterol en la membrana fúngica y puede ser responsable de la acción antifúngica de fluconazol.

Fluconazol ha demostrado tener mayor selectividad por las enzimas del citocromo P-450 fúngicas que por las enzimas de los sistemas citocromo P-450 de varios mamíferos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

No se ha demostrado que una dosis de 50 mg diaria de fluconazol administrada durante 28 días influya sobre los niveles plasmáticos de testosterona en varones, ni sobre la concentración de esteroides en mujeres en edad fértil. Fluconazol, en dosis diarias de 200-400 mg no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios varones sanos.

Susceptibilidad in vitro:

Fluconazol muestra actividad antifúngica *in vitro* frente a la mayoría de las especies de *Candida* clínicamente comunes (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra una amplia gama de susceptibilidad, mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol.

Fluconazol también presenta actividad *in vitro* frente a *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, así como a los hongos endémicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relación FC/FD:

En estudios con animales, existe una correlación entre los valores de CIM y la eficacia frente a micosis experimentales debido a *Candida* spp. En estudios clínicos, existe una relación casi lineal 1:1 entre AUC y dosis de fluconazol. También existe una directa relación, aunque imperfecta entre AUC o dosis y el éxito de la respuesta clínica de la candidiasis oral y, en menor medida, al tratamiento de la candidemia.

Del mismo modo, la curación es menos probable en las infecciones causadas por cepas con CIM de fluconazol más alto.

Mecanismo de resistencia:

Las especies de *Candida* han desarrollado una serie de mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos.

Se sabe que las cepas de hongos que se han desarrollado uno o más de estos mecanismos de resistencia tienen una alta concentración inhibitoria mínima (CIM) a fluconazol, lo que repercute negativamente en la eficacia *in vivo* y clínica.



Se han notificado casos de superinfección con especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, que a menudo son inherentemente no susceptibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Estos casos pueden requerir tratamiento antifúngico alternativo.

Puntos de corte (de acuerdo con EUCAST):

Basado en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD), la susceptibilidad *in vitro* y la respuesta clínica, EUCAST-AFST (Comité Europeo de Pruebas de susceptibilidad a los antibióticos - Subcomité de pruebas de sensibilidad antifúngica) ha determinado puntos de corte para fluconazol para las especies de *Candida* (EUCAST Fluconazol rational document (2007)-versión 2). Estos se han dividido en especies no relacionadas con puntos de corte, que se han establecido fundamentalmente en base a datos FC/FD y son independientes de las distribuciones de CIM de especies específicas, y especies relacionadas con puntos de corte, para las especies asociadas más frecuentemente con la infección humana. Estos puntos de corte se recogen en la siguiente tabla:

Antifúngico	Puntos de corte para especies relacionadas (S < /R >)					Especies no relacionadas con puntos de corte S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptible; R = Resistente
A = Puntos de corte para especies no-relacionadas determinados en base a datos FC/FD que son independientes de la distribución de CIM de especies específicas. Solo para uso en organismos que no tienen punto de corte específico.
-- = Ensayo de susceptibilidad no recomendado ya que la especie es un pobre organismo diana para el medicamento.
IE = No existe evidencia suficiente de que la especie en cuestión se un buen organismo diana para el tratamiento con el medicamento.

FARMACOCINÉTICA:



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

Absorción:

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles en el estado estacionario se alcanzan en el día 4-5 con dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1) o dos veces la dosis diaria habitual permite alcanzar el 90% de los niveles plasmáticos en el estado estacionario el día 2.

Distribución:

El volumen aparente de distribución se aproxima al de agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

Fluconazol ha demostrado una buena penetración en todos los tejidos y fluidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis criptocócica, la concentración de fluconazol en fluidos corporales es aproximadamente un 80% de la concentración plasmática.

Se alcanzan concentraciones de fluconazol más altas, muy por encima de la concentración sérica, en piel, estrato córneo, dermis y epidermis y sudor ecrino.

Fluconazol es detectable en muestras de uñas 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Metabolismo:

Fluconazol es metabolizado en pequeña medida. Sólo un 11% de la dosis radioactiva se excreta metabolizada en orina. Fluconazol es un inhibidor selectivo de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Fluconazol también es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19.

Eliminación:

La semivida de eliminación de fluconazol es aproximadamente 30 horas. En niños la semivida de eliminación oscila entre 15,2 y 17,6 horas. Fluconazol se elimina, preferentemente por vía renal.

Aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece inalterada en orina. El aclaramiento del fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única para el tratamiento de la candidiasis vaginal y una dosis diaria para el resto de micosis en que está indicado.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <20 ml/min) la $t_{1/2}$ aumenta de 30 a 98 horas. En consecuencia, es necesario reducir la dosis. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor medida por diálisis peritoneal. Después de tres horas de sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 50% de fluconazol se elimina de la sangre.

Farmacocinética en niños:

Tras la administración de 2-8 mg/kg de fluconazol a niños de edades entre 9 meses y 15 años, el AUC es de aproximadamente 38 µg·h/ml por cada unidad de dosis de 1 mg/kg. La semivida de eliminación plasmática varía entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución es de aproximadamente 880 ml/kg después de dosis múltiples. Después de una dosis única la $t_{1/2}$ de eliminación plasmática de fluconazol es de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable con la $t_{1/2}$ de eliminación plasmática de fluconazol tras una única administración de 3 mg/kg por vía intravenosa a niños de 11 días-11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo es de unos 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en recién nacidos se limita a los estudios de farmacocinética en recién nacidos prematuros. La edad media al recibir la primera dosis fue de 24 horas (rango 9-36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75-1,10 kg) en recién nacidos prematuros de gestación promedio de alrededor de 28 semanas. Los recibieron un máximo de cinco dosis de 6 mg/kg de fluconazol por infusión intravenosa cada 72 horas. La $t_{1/2}$ (horas) fue de 74 (rango 44-185) en el día 1, disminuyendo con el tiempo a un valor medio de 53 (rango 30-131) en el día 7 y 47 (rango 27-68) el día 13. El área bajo la curva (microgram·h/ml) fue de 271 (rango 173-385) el día 1 y aumentó



con una media de 490 (rango de 292 a 734) el día 7 y disminuyó con una media de 360 (rango 167–566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1183 (rango 1070–1470) el día 1 y fue aumentado con el tiempo hasta un valor medio de 1184 (intervalo 510–2130) el día 7 y 1328 (intervalo 1040–1680) el día 13.

Farmacocinética en ancianos:

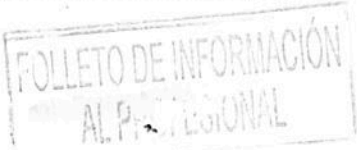
La C_{max}, el AUC medio y la semivida terminal son más altos que los valores análogos en jóvenes. La coadministración de diuréticos no altera significativamente el AUC o C_{max}.

Además, el aclaramiento de creatinina, el porcentaje de medicamento recuperado inalterado en orina y las estimaciones de aclaramiento renal de fluconazol en ancianos en general son inferiores a los de los más jóvenes. Por tanto, la alteración en la biodisponibilidad de fluconazol en ancianos parece estar relacionada con las características de reducción de función renal de este grupo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis diaria de fluconazol dependerá de la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de aquellos tipos de infección que requieran múltiples dosis se deberá continuar hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica ha desaparecido. Un periodo de tratamiento inadecuado puede provocar recurrencia de la infección activa.

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Cryptococosis	Tratamiento de la criptococosis meningea meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el Día 1. Resto de dosis: 200 mg a 400 mg diarios.	Normalmente al menos 6 a 8 semanas. En infecciones con peligro de la vida la dosis puede ser aumentada a 800 mg.
	Tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas de meningitis criptocócica	200 mg diarios.	Indefinidamente con una dosis diaria de 200 mg.



	en pacientes con alto riesgo de recurrencia		
<i>Coccidiomicosis</i> <i>Coccidioidomycosis</i>		200 mg a 400 mg una vez al día.	Debe ser individualizada, pero oscila entre 11 a 24 meses o más dependiendo del paciente. Puede considerarse una dosis diaria de 800 mg para algunas infecciones y especialmente para enfermedad meningítica.
<i>Candidiasis invasiva</i>		Dosis de carga: 800-400 mg el Día 1. Resto de dosis: 400 200 mg diarios. Puede aumentarse a 400 mg diarios dependiendo de la respuesta clínica.	En general, la duración del tratamiento recomendada para candidemia es durante 2 semanas después del primer cultivo negativo de sangre y desaparición de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia
<i>Tratamiento de la candidiasis mucosas</i>	Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el Día 1. Resto de dosis: 100 mg a 200 mg diarios. 50 mg a 100 mg diarios	7 a-21 14 días (hasta que remita la candidiasis orofaríngea). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede ser ampliado el periodo.
	Candidiasis esofágica	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el Día 1. Resto de dosis: 100 mg a 200 mg diarios. 50 mg a 100 mg diarios	14 a 30 días (hasta que remita la candidiasis esofágica). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede ser ampliado el periodo.
	Candidiuria	200 mg a 400 50 mg a 100 mg diarios.	14 a 30 7 a-21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede ser ampliado el periodo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TAVOR COMPRIMIDOS 150 mg

	Candidiasis atrófica crónica	50 mg diarios.	14 días. <u>En forma concomitante con medidas antisépticas específicas para la dentición.</u>
	Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg diarios.	Hasta 28 días. <u>Durante 14 a 30 días.</u> Duración más prolongados dependiendo de la gravedad de la infección o de la infección y el compromiso subyacente de la inmunidad.
<i>Prevención de recaídas de candidiasis mucosa en pacientes infectados de VIH con alto riesgo de experimentar una recaída</i>	Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg diarios o 200 mg 3 veces a la semana. <u>150 mg una vez a la semana</u>	En pacientes con supresión inmune crónica duración indefinida.
	Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg diarios o 200 mg 3 veces a la semana. <u>150 mg una vez a la semana</u>	En pacientes con supresión inmune crónica duración indefinida.
<i>Candidiasis genital</i>	Candidiasis vaginal aguda Balanitis por cándida	150 mg.	Dosis única.
	Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios en un año)	150 mg cada tres días, hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de una dosis de mantenimiento semanal de 150 mg. <u>150 mg una vez al mes.</u>	Dosis de mantenimiento: 6 meses. <u>4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.</u>
<i>Dermatomicosis</i>	<i>Tinea pedis Tinea corporis Tinea cruris Infecciones por Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg diarios.	2 a 4 semanas; <i>Tinea pedis</i> requiere tratamiento durante hasta 6 semanas.

	<i>Tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg una vez a la semana.	1 a 3 semanas.
		50 mg diarios	2 a 4 semanas.
	<i>Tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana.	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada sea Reemplazada (crecimiento de una uña no infectada). El crecimiento de las uñas de las manos y pies requiere normalmente de 3 a 6 mes y de 6 a 12 meses, respectivamente. No obstante, la velocidad de crecimiento puede variar mucho entre individuos y con la edad. En raras ocasiones, tras el Tratamiento satisfactorio de infecciones crónicas de larga duración, las uñas pueden quedar desfiguradas.
<i>Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada</i>		20 50 mg a 400 mg <u>diarios</u> <u>dependiendo del riesgo del paciente de desarrollar infecciones fúngicas</u>	El tratamiento debe comenzar varios días antes del inicio de la neutropenia y continuar durante 7 días después de la recuperación de la neutropenia hasta que el recuento de neutrófilos alcance alrededor de 1000 células/mm ³

Poblaciones especiales.

Personas de avanzada edad:

La dosis debe ser ajustada en función de la función renal

Pacientes con función renal alterada:

El tratamiento consistente en una terapia de dosis única no necesita ajustes de dosis. En pacientes con función renal alterada (incluidos niños) que hayan recibido tratamiento de dosis múltiple, se puede dar la dosis de carga inicial habitual, de 50 mg a 400 mg. Tras la dosis de carga, la dosis diaria (según lo indicado) será ajustada de acuerdo a la tabla siguiente:



Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis Recomendada
> 50	100%
≤ 50 (sin diálisis)	50%
Diálisis regular	100% después de cada sesión de diálisis

Los pacientes sometidos a diálisis regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada diálisis; en los días que no se sometan a diálisis, los pacientes deben recibir una dosis acorde a su aclaramiento de creatinina.

Pacientes con función hepática alterada:

Los datos de que se dispone en pacientes con la función alteradas con limitados, por tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con la función hepática alterada.

Pacientes pediátricos:

~~La dosis en niños debe ajustarse en mg por kg de peso, por lo que los comprimidos de fluconazol no sería una forma farmacéutica adecuada para su administración en este grupo etario.~~

Método de administración:

Fluconazol debe administrarse por vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteras con independencia de la ingesta de alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a fluconazol, a alguno de los excipientes o a compuestos de tipo azólico.
- La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples de 400 mg al día o superiores.
- La coadministración de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por la enzima CYP3A4, tales como cisapride, astemizol, pimozida y quinidina está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

ADVERTENCIAS:***Tinea capitis:***

Fluconazol se ha estudiado para el tratamiento de la *Tinea capitis* en niños. Se ha demostrado que no es superior a la griseofulvina y la tasa global de éxito fue de menos del 20%. Por tanto, fluconazol no debe ser utilizado para la *Tinea capitis*.

Criptococosis:

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de la criptococosis (por ejemplo, criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, por lo que se recomienda evitar la dosificación.

Micosis endémicas profundas:

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de otros tipos de micosis endémicas, como paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, por lo que se recomienda evitar la dosificación.

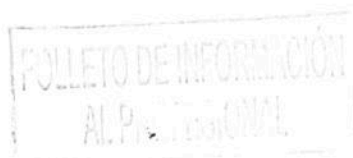
Sistema cardiovascular:

Algunos azoles, incluyendo fluconazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la supervisión post-comercialización, se han dado casos muy raros de prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* en pacientes tratados con fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes graves con múltiples factores de riesgo confusores, como enfermedad cardíaca estructural, anormalidades electrolíticas y tratamiento concomitante que pueden haber contribuido.

Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada.

Halofantrina:

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

Reacciones dermatológicas:

Durante el tratamiento con fluconazol, los pacientes han presentado en raras ocasiones reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con SIDA son más propensos al desarrollo de reacciones cutáneas a muchos medicamentos. Si una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se desarrolla en un paciente tratado por una infección micótica superficial, el resto del tratamiento con este medicamento debe ser suspendido. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollan erupciones, deben ser estrechamente vigilados y debe interrumpirse el tratamiento con fluconazol si se desarrollan lesiones bullosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad:

En casos raros se ha reportado anafilaxia.

PRECAUCIONES:***Alteraciones renales:***

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal.

Alteraciones hepáticas:

Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave incluyendo casos mortales, principalmente en pacientes que sufrían problemas de salud graves subyacentes. En casos de asociación de fluconazol con hepatotoxicidad, no se ha observado una relación clara entre la dosis total diaria, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad de fluconazol ha sido por lo general reversible después de interrumpir la terapia.

Los pacientes que desarrollen valores anormales en las pruebas hepáticas durante el tratamiento con fluconazol deben ser sometidos a una monitorización ante el riesgo de que desarrollen un daño hepático más grave. El paciente debe ser informado de los síntomas que sugieren un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náuseas persistentes, vómitos e ictericia). El tratamiento con fluconazol debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe consultar a un médico.



Insuficiencia suprarrenal:

El ketoconazol es conocido por causar insuficiencia suprarrenal, y esto también, aunque rara vez esto podría ser aplicable a fluconazol.

La insuficiencia suprarrenal relativa al tratamiento concomitante con prednisona se describe en interacciones.

Citocromo P450:

Fluconazol es un potente inhibidor del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Fluconazol es un inhibidor de CYP2C19. Los pacientes tratados con fluconazol que son tratados de forma concomitante con medicamentos con un estrecho margen terapéutico metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, deben ser monitorizados.

Terfenadina:

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg por día con terfenadina debe controlarse cuidadosamente.

Excipientes:

Fluconazol 200 comprimidos 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:***Está contraindicado el empleo concomitante de los siguientes medicamentos:***

Cisapride: Se han publicado informes sobre episodios cardíacos incluyendo “torsade de pointes” en pacientes que recibieron fluconazol y cisapride de forma concomitante. La administración concomitantemente produce un aumento significativo de los niveles plasmáticos de cisapride y prolongación del intervalo QT. El tratamiento concomitante con fluconazol y cisapride está contraindicado.

Terfenadina: Fluconazol en dosis de 400 mg al día o superiores aumenta considerablemente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ambos

medicamentos se toman de forma concomitante. El empleo combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o superiores con terfenadina está contraindicado. La coadministración de fluconazol en dosis inferiores a 400 mg al día con terfenadina debe ser estrechamente monitorizada.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol podría disminuir el aclaramiento del astemizol. El consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol podría producir una prolongación del intervalo QT y a la aparición, con escasa frecuencia, de “*torsade de pointes*”. La coadministración de fluconazol y astemizol está contraindicada.

Pimozida: Aunque no se han realizado estudios *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida podría resultar en una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida podría dar lugar a una prolongación del intervalo QT y aparición, con escasa frecuencia, de “*torsade de pointes*”. La coadministración de fluconazol y pimozida está contraindicada.

Quinidina: Aunque no se han realizado estudios *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 ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y la aparición, con escasa frecuencia, de “*torsade de pointes*”. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada.

Eritromicina: El empleo concomitante de fluconazol y eritromicina puede aumentar, potencialmente, el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, “*torsade de pointes*”) y, por consiguiente, producir un fallo cardíaco repentino. Esta combinación debe ser evitada.

Medicamentos cuyo empleo concomitante no se debe recomendar:

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido al efector inhibitorio sobre CYP3A4. El empleo concomitante de fluconazol y halofantrina puede potencialmente incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, “*torsade de pointes*”) y, por consiguiente, producir un fallo cardíaco repentino. Esta combinación debe evitarse.



Amiodarona: La administración concomitante de fluconazol con amiodarona puede incrementar la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combinan ambos fármacos, especialmente con dosis altas de fluconazol (800 mg).

El empleo concomitante de los siguientes medicamentos implicaría la toma de precauciones y ajustes de dosis:

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produce una reducción en el AUC y en la vida media del fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina de forma concomitante, debe considerarse un aumento de la dosis de fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra fluconazol por vía oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de una irradiación total del cuerpo para trasplante de médula ósea, no se produce deterioro clínicamente significativo en la absorción de fluconazol.

Hidroclorotiazida: La coadministración de dosis múltiples de hidroclorotiazida aumentan las concentraciones plasmáticas de fluconazol en. Aunque un efecto de esa magnitud no justificaría la modificación del régimen posológico en pacientes tratados con diuréticos de forma concomitante, el médico debe tener presente esta relación.

Fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del sistema citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de CYP3A4. Fluconazol es también un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación, existe un riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 coadministrados con fluconazol. En consecuencia, debe tenerse precaución cuando se utilicen estas combinaciones y los pacientes deben ser estrechamente monitorizados. Debido a la larga media vida de fluconazol, su efecto de inhibición enzimática puede persistir durante 4 - 5 días tras finalizar el tratamiento con fluconazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVOR COMPRIMIDOS 150 mg**

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol, el AUC de alfentanilo aumenta debido a inhibición de CYP3A4. Podría ser necesario un ajuste de dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Las concentraciones de 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina se deberían controlar al inicio del tratamiento combinado y tras una semana de tratamiento concomitante. La dosis de amitriptilina/nortriptilina debe ser ajustada si fuera necesario.

Anfotericina B: La administración concurrente de fluconazol y anfotericina B en animales mostró un pequeño efecto antifúngico aditivo en la infección sistémica con *C. albicans*, sin interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans* y el antagonismo de ambos fármacos en la infección sistémica con *A. fumigatus*. La trascendencia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios es desconocida.

Anticoagulantes: En la experiencia post-comercialización, al igual que con otros antifúngicos azólicos, se han reportado episodios de sangrado (hematoma, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena), asociados a aumento en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol y warfarina el tiempo de protrombina aumentó hasta dos veces, probablemente debido a inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. El tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes de tipo cumarínico o indanodiona de forma concurrente con fluconazol debe ser estrechamente monitorizado. Puede que sea necesario un ajuste de dosis de anticoagulante.

Benzodiazepinas (de acción corta), por ejemplo midazolam y triazolam: Tras la administración oral de midazolam, fluconazol dio como resultado un aumento sustancial en la concentración de midazolam y los efectos psicomotores. Durante la administración concomitante de triazolam y fluconazol se ha observado una potenciación y prolongación de los efectos de triazolam. Si fuese necesario un tratamiento concomitante de benzodiazepinas en pacientes tratados con fluconazol, debe considerarse una reducción de la dosis de benzodiazepinas y los pacientes deben ser monitorizados adecuadamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAVOR COMPRIMIDOS 150 mg**

Carbamazepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina y se ha observado un aumento del 30% de carbamazepina sérica. Existe riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Podría ser necesario un ajuste de dosis de carbamazepina, dependiendo del efecto/medida de concentración sérica.

Bloqueantes de los canales de calcio: Algunos antagonistas de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina (nifedipina, isradipina, amlodipina y felodipina) son metabolizados por la isoenzima CYP3A4. Fluconazol puede aumentar potencialmente la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización constante en caso de reacciones adversas.

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol se produce un aumento de la $C_{\text{máx}}$ y AUC de celecoxib. Podría ser necesario reducir a la mitad la dosis de celecoxib cuando se combine con fluconazol.

Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol produce un aumento de la bilirrubina y creatinina séricas. Esta combinación se puede utilizar prestando gran atención al riesgo de aumento de la bilirrubina y creatinina séricas.

Fentanilo: Se ha publicado un caso mortal por posible interacción de fluconazol y fentanilo. El autor determinó que el paciente falleció por intoxicación con fentanilo. Además, se demostró que fluconazol retrasa considerablemente la eliminación de fentanilo. La elevada concentración de fentanilo puede producir depresión respiratoria. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados debido al riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario ajustar la dosis de fentanilo.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta cuando se administra concomitantemente fluconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por la isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por la isoenzima CYP2C9, como fluvastatina. Si fuera necesario un tratamiento concomitante, el paciente debe ser observado en busca de síntomas de miopatía y rabdomiolisis y se deben controlar los niveles de creatin-fosfoquinasa. Se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa si se observa un aumento marcado de creatin-fosfoquinasa o se diagnostica o se sospecha miopatía o rabdomiólisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ciclosporina: Fluconazol aumenta considerablemente la concentración plasmática y AUC de ciclosporina. Esta combinación puede ser utilizada reduciendo la dosis de ciclosporina en función de la concentración plasmática de ciclosporina.

Everolimus: Aunque no se han realizado estudios *in vivo* o *in vitro*, fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de everolimus por inhibición de CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus, probablemente por la inhibición del metabolismo a través de CYP3A4 y P-glicoproteína. Esta combinación se podrá utilizar con un ajuste de dosis de sirolimus dependiendo de las medidas de concentración/efecto.

Tacrolimus: Fluconazol podría aumentar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado oralmente debido a la inhibición del metabolismo intestinal vía CYP3A4. No se han observado cambios farmacocinéticos apreciable cuando se administra tacrolimus por vía intravenosa. El aumento de los niveles de tacrolimus ha sido asociado a nefrotoxicidad. La dosis de tacrolimus administrada oralmente debe reducirse dependiendo de la concentración sérica de tacrolimus.

Losartán: Fluconazol inhibe a la conversión del losartán en su metabolito activo, responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II producido por el tratamiento losartán. Se debe monitorizar en continuo la presión arterial de los pacientes.

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

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y AUC de flurbiprofeno aumenta al administrarse concomitantemente con fluconazol. De igual manera, C_{max} y AUC del isómero [S-(+)-ibuprofeno] farmacológicamente activo aumenta cuando fluconazol es administrado concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg).

Aunque no ha sido específicamente estudiado, fluconazol puede aumentar, potencialmente, la exposición sistémica de otros AINEs que son metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Se recomienda una monitorización frecuente en caso de reacciones adversas y toxicidad asociada a los AINEs. Podría ser necesario el ajuste de dosis de los AINEs.

Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante de fluconazol y fenitoína por vía intravenosa, producen el aumento del AUC₂₄ y C_{min} de fenitoína. En la coadministración, deben controlarse los niveles de séricos de fenitoína con el fin de evitar su toxicidad.

Prednisona: Se publicó el caso de un paciente con trasplante hepático bajo tratamiento de prednisona que desarrolló insuficiencia aguda de la corteza suprarrenal al suspender un tratamiento de tres meses de duración con fluconazol. La interrupción del fluconazol causó posiblemente un aumento de la actividad de CYP3A4 que condujo a un aumento del metabolismo de prednisona. Los pacientes que reciben un tratamiento de larga duración con fluconazol y prednisona deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

Rifabutina: Fluconazol aumenta la concentración sérica de rifabutina, lo que conduce a un aumento del AUC de rifabutina. Se han publicado algunos informes de uveítis en pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y rifabutina. En terapia combinada, se deben tener presentes los síntomas de toxicidad de rifabutina.

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y C_{max} y reduce el aclaramiento de saquinavir debido a la inhibición del metabolismo hepático por CYP3A4 e inhibición de P-glicoproteína. Podría ser necesario un ajuste de dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la vida media sérica de sulfonilureas orales administradas concomitantemente (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos.

Se recomienda la monitorización frecuente de la glucemia y una reducción apropiada de la dosis de sulfonilurea durante la administración concomitante.

Teofilina: La administración de fluconazol produce una reducción en la tasa de aclaramiento plasmático medio de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o que tengan, por otras razones, mayor riesgo de toxicidad por teofilina, deben ser observados en caso de signos de toxicidad por teofilina mientras reciben fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si se desarrollan signos de toxicidad.

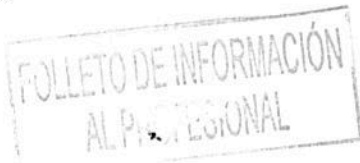
Alcaloides de la Vinca: Aunque no se ha estudiado, fluconazol podría aumentar los niveles plasmáticos de alcaloides de la Vinca (ej. vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, posiblemente a causa del efecto inhibidor de CYP3A4.

Vitamina A: En base al informe de un caso de un paciente que recibía terapia de combinación con ácido trans-retinoico (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se desarrollaron reacciones adversas asociadas al sistema nervioso central en forma de pseudotumor cerebral que desapareció tras la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación puede ser utilizada pero habrá que tener presente la incidencia de reacciones adversas asociadas al sistema nervioso central.

Voriconazol (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol y fluconazol por vía oral genera un aumento en la $C_{\text{máx}}$ y AUC_{r} de voriconazol. No ha sido establecida la reducción de la dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que elimina este efecto. Se recomienda monitorizar los efectos adversos asociados a voriconazol si voriconazol se utiliza de forma secuencial después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta $C_{\text{máx}}$ y AUC de zidovudina, debido a una reducción del aclaramiento de zidovudina por vía oral. Por otra parte, la vida media de zidovudina se prolonga tras el tratamiento combinado con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser controlados para detectar el desarrollo de reacciones adversas asociadas a zidovudina. Se debe considerar la reducción de dosis de zidovudina.

Azitromicina: No se encontró una interacción farmacocinética considerable entre fluconazol y azitromicina.



Anticonceptivos orales: Dosis de 200 mg diarios de fluconazol producen leves aumentos en el AUC de etinilestradiol y levonorgestrel. En consecuencia, es poco probable que la dosificación múltiple de fluconazol a esas dosis tenga algún efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

EMBARAZO:

Un estudio observacional muestra un mayor riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre.

Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (incluyendo braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400 - 800 mg/día) de fluconazol debido a coccidiomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no es clara.

Estudios en animales de experimentación muestran efectos teratogénicos.

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo, a menos que sea claramente necesario.

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol a dosis altas y/o en regímenes prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Deberá considerarse medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres en edad fértil las cuales deberán ser continuadas durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 semividas) después de la dosis final.

LACTANCIA:

Fluconazol pasa a la leche materna, alcanzando concentraciones inferiores a las plasmáticas. La lactancia materna puede mantenerse después de un solo uso de una dosis estándar de 200 mg de fluconazol o menos.



No se recomienda la lactancia materna después del uso repetido o después de administrar altas dosis de fluconazol.

FERTILIDAD:

Fluconazol no afectó a la fertilidad en ratas machos o hembras.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

No se han realizado estudios sobre los efectos de fluconazol en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de mareos o convulsiones, mientras toman fluconazol y deben ser advertidos de no conducir o utilizar máquinas si experimentan alguno de estos síntomas.

EFFECTOS ADVERSOS:

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia ($>1/10$) son dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de alanino aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina y erupción.

Se han observado e informado de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($>1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuente	Anemia
	Rara	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Rara	Anafilaxia

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Poco frecuente	Disminución del apetito
	Rara	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hipocalcemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuente	Insomnio, somnolencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Convulsiones, parestesia, alteración del gusto
	Rara	Tremor
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Poco frecuente	Vértigo
<i>Trastornos cardiacos</i>	Rara	Torsade de pointes, prolongación del intervalo QT
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuente	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas
	Poco frecuente	Constipación, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuente	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfata alcalina sérica
	Poco frecuente	Colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina
	Rara	Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuente	Erupción
	Poco frecuente	Erupción medicamentosa, urticaria, prurito, aumento de la sudoración,
	Rara	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TAVOR COMPRIMIDOS 150 mg**

<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo</i>	Poco frecuente	Mialgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuente	Fatiga, debilidad, astenia, fiebre

Población pediátrica:

~~La pauta e incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, excepto en la indicación de candidiasis vaginal, son similares a las observadas en adultos.~~

SOBREDOSIS:

Se han comunicado casos de sobredosis con fluconazol y la aparición de alucinaciones y comportamiento paranoide por sobredosis. La sobredosis con fluconazol puede producir edema macular cistoide.

En caso de sobredosis, puede ser adecuado un tratamiento sintomático (incluyendo, si fuera necesario, medidas de soporte y lavado gástrico).

Fluconazol se elimina principalmente a través de la orina; una diuresis forzada por volumen, probablemente, podría aumentar la velocidad de eliminación del medicamento. Una sesión de hemodiálisis de tres horas de duración reduce los niveles plasmáticos aproximadamente un 50%.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de XX° C. (según lo aprobado en Reg. Sanitario)

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo XX comprimidos (según lo aprobado en Reg. Sanitario)



ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Julio de 2020

