

DIFLUCAN®

(Fluconazole Tablets)

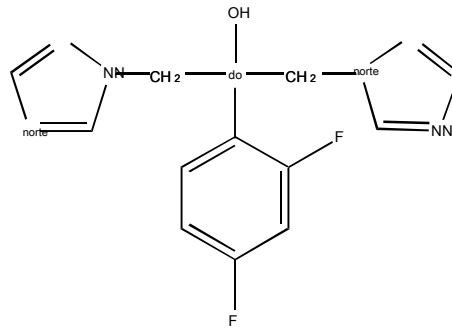
(Fluconazole inyección - para infusión intravenosa solamente)

(Fluconazol para suspensión oral)

DESCRIPCIÓN

Diflucan® (fluconazol), el primero de una nueva subclase de agentes antifúngicos de triazol sintéticos, en forma de comprimidos para administración oral, como un polvo para suspensión oral, y como una solución estéril para uso intravenoso en vidrio y en recipientes de plástico Viaflex® Plus .

El fluconazol se designa químicamente como 2,4-difluoro- α , α -bis (1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil) bencílico con una fórmula empírica de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ y el peso molecular de 306,3. La fórmula estructural es:



El fluconazol es un sólido cristalino blanco que es ligeramente soluble en agua y solución salina. Tablets Diflucan contienen 50, 100, 150, o 200 mg de fluconazol y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, povidona, croscarmelosa de sodio, FD & C Red n° de colorante lago 40 de aluminio y estearato de magnesio.

DIFLUCAN para suspensión oral contiene 350 mg o 1400 mg de fluconazol y los siguientes ingredientes inactivos: sacarosa, dihidrato de citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, benzoato de sodio, dióxido de titanio, dióxido de silicio coloidal, goma de xantano, y sabor de naranja natural. Después de la reconstitución con 24 ml de agua destilada o agua purificada (USP), cada ml de suspensión reconstituida contiene 10 mg o 40 mg de fluconazol.

Inyección DIFLUCAN es una solución iso-osmótica, estéril, no pirogénica de fluconazol en un cloruro de sodio o diluyente dextrosa. Cada ml contiene 2 mg de fluconazol y 9 mg de cloruro de sodio o 56 mg de dextrosa, hidratado. El pH oscila desde 4,0 hasta 8,0 en el cloruro de sodio

diluyente y entre 3,5 y 6,5 en el diluyente de dextrosa. Los volúmenes de inyección de 100 ml y 200 ml se envasan en vidrio y en recipientes de plástico Viaflex® Plus.

El recipiente de plástico Viaflex® Plus está fabricado de un cloruro de polivinilo especialmente formulado (PL 146® Plastic) (Viaflex y PL 146 son marcas registradas de Baxter International, Inc.). La cantidad de agua que puede penetrar desde el interior del recipiente en la sobreenvolvura es insuficiente para afectar a la solución de manera significativa. Soluciones en contacto con el recipiente de plástico pueden lixiviar algunos de sus componentes químicos en cantidades muy pequeñas en el plazo de caducidad, por ejemplo, di-2-etilhexilftalato (DEHP), hasta 5 partes por millón. Sin embargo, la idoneidad del plástico se ha confirmado en pruebas en animales de acuerdo con la USP pruebas biológicas para recipientes de plástico, así como por el tejido de los estudios de toxicidad de cultivo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacocinética y Metabolismo

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son la administración siguiente similares por las vías intravenosa u oral. En voluntarios normales, la biodisponibilidad de fluconazol administrado por vía oral es más del 90% en comparación con la administración intravenosa. Bioequivalencia se estableció entre la tableta 100 mg y los puntos fuertes de la suspensión cuando se administra como una dosis única de 200 mg.

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en voluntarios normales en ayunas ocurren entre 1 y 2 horas con un terminal de eliminación plasmática vida media de aproximadamente 30 horas (intervalo: 20-50 horas) después de la administración oral.

En voluntarios normales en ayunas, la administración de una única dosis oral de 400 mg de DIFLUCAN (fluconazol) conduce a una C_{max} media de 6,72 µg / ml (intervalo: 04/12 hasta 08/08 µg / ml) y después de dosis orales únicas de 50-400 mg, las concentraciones plasmáticas de fluconazol y AUC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo) son proporcionales a la dosis. La C_{max} y los datos de AUC de un estudio-efecto de los alimentos que implica la administración de DIFLUCAN (fluconazol) tabletas a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y con una comida alta en grasas indicaron que la exposición a la droga no se ve afectada por los alimentos. Por lo tanto, DIFLUCAN puede tomarse independientemente de las comidas. (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.**)

La administración de un único comprimido de 150 mg por vía oral de DIFLUCAN (fluconazol) a diez mujeres lactantes resultó en una C_{max} media de 2,61 µg / ml (intervalo: 1,57-3,65 µg / ml). Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan dentro de 5-10 días después de dosis orales de 50-400 mg una vez al día. La administración de una dosis de carga (en el día 1) de dos veces los resultados habituales diarias de dosis en las concentraciones plasmáticas cercanos a estado estacionario por el segundo día. El volumen aparente de distribución de fluconazol se aproxima a la del agua total del cuerpo. unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%). Ya sea después de dosis orales de una o múltiples de hasta 14 días, fluconazol penetra en todos los fluidos corporales estudiados (véase la tabla siguiente). En voluntarios normales, las concentraciones de saliva de fluconazol fueron igual o ligeramente mayor que las concentraciones plasmáticas

independientemente de la dosis, ruta, o la duración de la dosificación. En pacientes con bronquiectasia, las concentraciones de esputo de fluconazol después de una sola dosis oral mg 150 eran iguales a las concentraciones en plasma en ambos 4 y 24 horas después de la dosis. En pacientes con meningitis fúngica, las concentraciones de fluconazol en el CSF son aproximadamente 80% de las concentraciones plasmáticas correspondientes. Una dosis de 150 mg oral única de fluconazol administrado a 27 pacientes penetrado en el tejido vaginal, lo que resulta en el tejido: relaciones de plasma que van desde 0,94 hasta 1,14 sobre las primeras 48 horas después de la dosificación.

Una dosis de 150 mg oral única de fluconazol administrado a 14 pacientes penetrado en el fluido vaginal, lo que resulta en el líquido: relaciones de plasma que van 0,36-0,71 sobre las primeras 72 horas después de la dosificación.

Tejido o líquido	Proporción de fluconazol tisular (Fluido) / Plasma Concentración*
Fluido cerebroespinal†	0,5-0,9
Saliva	1
Espudo	1
líquido de la ampolla	1
Orina	10
Piel normal	10
Uñas	1
la piel de la ampolla	2
tejido vaginal	1
el fluido vaginal	0,4-0,7

* En relación con las concentraciones concurrentes en plasma en sujetos con función renal normal. † independiente del grado de inflamación meníngea.

En voluntarios normales, el fluconazol se elimina principalmente por excreción renal, con aproximadamente el 80% de la dosis administrada que aparece en la orina como fármaco inalterado. Alrededor del 11% de la dosis se excreta en la orina como metabolitos.

La farmacocinética del fluconazol están marcadamente afectados por reducción de la función renal. Existe una relación inversa entre la vida media de eliminación y aclaramiento de creatinina. puede ser necesario reducir en pacientes con función renal alterada **La dosis de Diflucan. (Ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.) Una sesión de hemodiálisis de 3 horas disminuye las concentraciones plasmáticas en aproximadamente un 50%.**

En voluntarios normales, la administración Diflucan (dosis de 200 mg a 400 mg una vez al día hasta por 14 días) se asoció con efectos pequeños e inconsistentes sobre las concentraciones de testosterona, concentraciones de corticosteroides endógenos, y la respuesta del cortisol ACTH estimulada.

Farmacocinética en niños

En los niños, los siguientes datos farmacocinéticos {Media (% CV)} han sido reportados:

edad estudiado	Dosis (mg / kg)	Liquidación (ml / min / kg)	La vida media (horas)	Cmax (µg / ml)	Vdss (L / kg)
9 meses-13 años	Single-Oral 2 mg / kg	0,40 (38%) N = 14	25.0	2,9 (22%) N = 16	—
9 meses-13 años	Single-Oral 8 mg / kg	0,51 (60%) N = 15	19.5	9,8 (20%) N = 15	—
5-15 años	Múltiple IV 2 mg / kg	0,49 (40%) N = 4	17.4	5,5 (25%) N = 5	0,722 (36%) N = 4
5-15 años	Múltiple IV 4 mg / kg	0,59 (64%) N = 5	15.2	11,4 (44%) N = 6	0,729 (33%) N = 5
5-15 años	Múltiple IV 8 mg / kg	0,66 (31%) N = 7	17.6	14,1 (22%) N = 8	1,069 (37%) N = 7

Liquidación corregido para el peso corporal no se vio afectada por la edad en estos estudios. aclaramiento corporal media en adultos se informa que es 0,23 (17%) ml / min / kg.

En los recién nacidos prematuros (edad gestacional de 26 a 29 semanas), la media (% CV) de espacio libre dentro de las 36 horas de nacimiento fue 0,180 (35%, N = 7) ml / min / kg, que aumentó con el tiempo a una media de 0,218 (31%, N = 9) ml / min / kg seis días más tarde y 0,333 (56%, N = 4) ml / min / kg 12 días después. Del mismo modo, la vida media fue de 73,6 horas, que disminuyó con el tiempo a una media de 53,2 horas seis días más tarde y 46,6 horas 12 días más tarde.

Farmacocinética en ancianos

Un estudio farmacocinético se llevó a cabo en 22 sujetos, de 65 años de edad o mayores que recibieron una sola dosis oral 50 mg de fluconazol. Diez de estos pacientes estaban recibiendo concomitantemente diuréticos. La Cmax fue de 1,54 mcg / ml y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. La AUC media fue

76.4 ± 20,3 mcg · h / ml, y la media vida media terminal fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores reportados para los análogos voluntarios varones jóvenes normales. La administración concomitante de diuréticos no alteró significativamente el AUC o C_{máx}. Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml / min), el porcentaje de fármaco recuperado sin cambios en la orina (0-24 hr, 22%), y las estimaciones de fluconazol renales de despacho (0,124 ml / min / kg) para los ancianos eran generalmente más bajos que las de los voluntarios más jóvenes. Por lo tanto, la alteración de la disposición fluconazol en los ancianos parece estar relacionado con la reducción característica de la función renal de este grupo. Una parcela de eliminación terminal vida media de cada sujeto frente a la depuración de creatinina en comparación con la vida media predicho - curva de aclaramiento de creatinina derivado de sujetos y los sujetos normales con diferentes grados de insuficiencia renal indicó que 21 de 22 sujetos cayeron dentro del límite de confianza del 95% de el predicho vida media - curvas de aclaramiento de creatinina. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que los valores más altos para los parámetros farmacocinéticos observados en los sujetos de edad avanzada en comparación con voluntarios varones jóvenes normales son debido a la función renal disminuida, que se espera en los ancianos.

Los estudios de interacción de fármacos

Anticonceptivos orales: Los anticonceptivos orales se administraron como una dosis única, tanto antes como después de la administración oral de DIFLUCAN 50 mg una vez al día durante 10 días en 10 mujeres sanas.

No hubo diferencia significativa en etinil estradiol o AUC levonorgestrel después de la administración de 50 mg de DIFLUCAN. El incremento medio de AUC etinil estradiol fue del 6% (rango: -47 a 108%) y el AUC levonorgestrel aumentó 17% (rango: -33 a 141%). En un segundo estudio, veinte y cinco hembras normales recibieron dosis diarias de ambos 200 mg, comprimidos de Diflucan o placebo durante dos períodos, de diez días. Los ciclos de tratamiento fueron separados por un mes con todos los sujetos que recibieron DIFLUCAN durante un ciclo y el placebo en el otro. El orden del tratamiento del estudio era aleatorio. Las dosis únicas de un comprimido anticonceptivo oral que contenía levonorgestrel y etinil estradiol se administraron en el día de tratamiento final (día 10) de ambos ciclos. Tras la administración de 200 mg de DIFLUCAN, el aumento de porcentaje medio de AUC para levonorgestrel en comparación con placebo fue del 25% (rango: -12 a 82%) y el porcentaje de incremento medio de etinil estradiol en comparación con placebo fue del 38% (intervalo de -11 a 101%). Ambos de estos incrementos fueron estadísticamente significativamente diferente del placebo. Un tercer estudio evaluó la interacción potencial de la dosificación una vez por semana de fluconazol 300 mg a 21 hembras normales tomando un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y noretindrona. En este controlado con placebo, doble ciego, de dos vías estudio cruzado aleatorizado llevó a cabo durante tres ciclos de tratamiento anticonceptivo oral, la dosificación fluconazol resultó en pequeños incrementos en las AUC promedio de etinil estradiol y noretindrona en comparación con la dosificación placebo similar. Las AUC promedio de etinil estradiol y noretindrona aumentaron en un 24% (95% Gama de CI: 18-31%) y 13% (95% CI rango: 8-18%), respectivamente, con respecto al placebo. tratamiento Fluconazol no causó una disminución de la AUC de etinil estradiol de cualquier sujeto individual en este estudio en comparación con la dosificación placebo. Los valores de AUC individuales de noretindrona disminuyó muy ligeramente (<5%) en 3 de los 21 sujetos después de tratamiento con fluconazol.

cimetidina: DIFLUCAN 100 mg se administró como una dosis única oral sola y dos horas después de una dosis única de cimetidina 400 mg a seis voluntarios sanos de sexo masculino. Después de la administración de cimetidina, hubo una disminución significativa en fluconazol AUC y Cmax. Había una media \pm SD disminución de fluconazol AUC de 13% \pm 11% (rango: -3,4 a -31%) y la Cmax disminuyó 19% \pm 14% (intervalo: de -5 a -40%). Sin embargo, la administración de cimetidina 600 mg a 900 mg por vía intravenosa durante un período de cuatro horas (desde una hora antes hasta 3 horas después de una dosis oral única de DIFLUCAN 200 mg) no afectó a la biodisponibilidad o la farmacocinética del fluconazol en 24 voluntarios varones sanos .

Neutralizador de acidez: La administración de Maalox® (20 ml) a 14 voluntarios varones normales inmediatamente antes de una dosis única de DIFLUCAN 100 mg no tuvo efecto en la absorción o eliminación de fluconazol.

hidroclorotiazida: La administración oral concomitante de 100 mg DIFLUCAN y 50 mg de hidroclorotiazida durante 10 días en 13 voluntarios normales resultó en un aumento significativo de fluconazol AUC y Cmax en comparación con DIFLUCAN administra sola. Había una media \pm SD aumento de fluconazol AUC y Cmax de 45% \pm 31% (rango: entre 19 y 114%) y 43% \pm 31% (rango: entre 19 y 122%), respectivamente. Estos cambios se atribuyen a una media \pm SD reducción en el aclaramiento renal de 30% \pm 12% (rango: -10 a -50%).

rifampicina: La administración de una dosis única de 200 mg por vía oral de DIFLUCAN después de 15 días de rifampin administrado como 600 mg diarios en ocho voluntarios varones sanos dio como resultado una disminución significativa de fluconazol AUC y un aumento significativo en el aclaramiento oral aparente de fluconazol. Había una media \pm SD de reducción en el AUC fluconazol de $23\% \pm 9\%$ (rango: -13 hasta -42%). aclaramiento oral aparente de fluconazol aumentó $32\% \pm 17\%$ (rango del 16 al 72%). Fluconazol vida media disminuyó de $33,4 \pm 4,4$ horas para $26,8 \pm 3,9$ horas. (Ver **PRECAUCIONES**).

warfarina: Hubo un aumento significativo en la respuesta de tiempo de protrombina (área bajo la curva de protrombina en tiempo tiempo) después de una sola dosis de warfarina (15 mg) administrado a 13 voluntarios varones normales siguiente Diflucan orales de 200 mg administrados al día durante 14 días en comparación con la administración de warfarina sola. Había una media \pm SD aumento en la respuesta de tiempo de protrombina (área bajo la curva de protrombina en tiempo tiempo) de $7\% \pm 4\%$ (rango: de -2 a 13%). (Ver **PRECAUCIONES**). Media está basada en los datos en 12 sujetos como uno de 13 sujetos experimentaron un aumento de 2 veces en su respuesta tiempo de protrombina.

fenitoína: Fenitoína AUC se determinó después de 4 días de dosificación fenitoína (200 mg al día, por vía oral durante 3 días, seguido de 250 mg por vía intravenosa para una dosis), con y sin la administración de fluconazol (Diflucan oral de 200 mg al día durante 16 días) en 10 masculino normal voluntarios. Hubo un aumento significativo en el AUC de fenitoína. La media \pm SD aumento en AUC fenitoína fue de $88\% \pm 68\%$ (rango del 16 al 247%). La magnitud absoluta de esta interacción es desconocido debido a la disposición intrínsecamente no lineal de la fenitoína. (Ver

PRECAUCIONES).

ciclosporina: AUC ciclosporina y Cmax se determinaron antes y después de la administración de fluconazol 200 mg al día durante 14 días en ocho pacientes con trasplante renal que habían estado en tratamiento con ciclosporina durante al menos 6 meses y en una dosis de ciclosporina estable durante al menos 6 semanas. Hubo un aumento significativo en la ciclosporina AUC, Cmax, Cmin (concentración de 24 horas), y una reducción significativa en el aclaramiento oral aparente tras la administración de fluconazol. La media \pm SD aumento del AUC fue de $92\% \pm 43\%$ (rango: 18 hasta 147%). La Cmax aumentó $60\% \pm 48\%$ (intervalo: de -5 133%). La Cmin aumentó $157\% \pm 96\%$ (rango: 33 a 360%). El aclaramiento oral aparente disminuyó $45\% \pm 15\%$ (intervalo: de -15 a -60%). (Ver **PRECAUCIONES**).

zidovudina: concentraciones de zidovudina en plasma se determinaron en dos ocasiones (antes y siguientes fluconazol 200 mg al día durante 15 días) en 13 voluntarios con SIDA o ARC que estaban en una dosis de zidovudina estable durante al menos dos semanas. Hubo un aumento significativo en el AUC de zidovudina tras la administración de fluconazol. La media \pm SD aumento del AUC fue de $20\% \pm 32\%$ (rango: -27 104%). El metabolito, GZDV, a la proporción de fármaco original se redujo significativamente después de la administración de fluconazol, de 7.6 ± 3.6 a 5.7 ± 2.2 .

La teofilina: La farmacocinética de la teofilina se determinaron a partir de una sola dosis intravenosa de aminofilina (6 mg / kg) antes y después de la administración oral de fluconazol 200 mg al día durante 14 días en 16 voluntarios varones normales. Hubo un aumento significativo en el AUC de teofilina, C_{máx}, y la vida media con la correspondiente disminución en el aclaramiento. La media \pm SD teofilina AUC aumentó $21\% \pm 16\%$ (intervalo: de -5 a 48%). La Cmax aumentó $13\% \pm 17\%$ (rango -13 a 40%). aclaramiento de teofilina disminuyó $16\% \pm 11\%$ (intervalo: de -32 a 5%). los

la vida media de la teofilina aumentó de $6,6 \pm 1,7$ horas a $7,9 \pm 1,5$ horas. (Ver **PRECAUCIONES**).

terfenadina: Seis voluntarios sanos recibieron terfenadina 60 mg BID durante 15 días. El fluconazol 200 mg se administró diariamente desde los días 9 a 15. El fluconazol no afectó a las concentraciones plasmáticas de terfenadina. La terfenadina metabolito ácido AUC aumentó $36\% \pm 36\%$ (rango: 7 a 102%) desde el día 8 a día 15 con la administración concomitante de fluconazol. No hubo ningún cambio en la repolarización cardiaca medida por intervalos Holter QTc. Otro estudio a una 400 mg y 800 mg dosis diaria de fluconazol demostró que DIFLUCAN tomada en dosis de 400 mg por día o superior aumenta de manera **significativa los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toma de forma concomitante.** (Ver **Contraindicaciones y PRECAUCIONES**).

hipoglucémicos orales: Los efectos de fluconazol sobre la farmacocinética de los agentes hipoglucemiantes orales sulfonilurea tolbutamida, glipizida, gliburida y se evaluaron en tres estudios controlados con placebo en voluntarios normales. Todos los sujetos recibieron la sulfonilurea sola como una sola dosis y de nuevo como una dosis única después de la administración de DIFLUCAN 100 mg al día durante 7 días. En estos tres estudios, 22/46 (47,8%) de los pacientes tratados con DIFLUCAN y 9/22 (40,1%) de los pacientes tratados con placebo síntomas compatibles con hipoglucemia experimentado. (Ver

PRECAUCIONES).

tolbutamida: En 13 voluntarios varones normales, hubo aumento significativo en la tolbutamida (500 mg dosis única) AUC y Cmax tras la administración de fluconazol. Había una media \pm SD aumento en AUC tolbutamida de $26\% \pm 9\%$ (rango 12 a 39%). La tolbutamida Cmax aumentó $11\% \pm 9\%$ (rango: de -6 a 27%). (Ver **PRECAUCIONES**).

glipizida: El AUC y Cmax de glipizida (dosis de 2,5 mg single) se incrementaron significativamente tras la administración de fluconazol en 13 voluntarios varones normales. Había una media \pm SD aumento del AUC del $49\% \pm 13\%$ (rango 27 a un 73%) y un aumento en Cmax del $19\% \pm 23\%$ (rango -11 al 79%). (Ver **PRECAUCIONES**).

gliburida: El AUC y Cmax de gliburida (dosis de 5 mg single) se incrementaron significativamente tras la administración de fluconazol en 20 voluntarios varones normales. Había una media \pm SD aumento del AUC del $44\% \pm 29\%$ (rango -13 al 115%) y la Cmax se incrementó $19\% \pm 19\%$ (rango -23 al 62%). Cinco sujetos obligados oral a la glucosa tras la ingestión de gliburida después de 7 días de administración de fluconazol. (Ver **PRECAUCIONES**).

rifabutina: Ha habido informes publicados que existe una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutina, lo que lleva a un aumento de los niveles séricos de rifabutina. (Ver

PRECAUCIONES).

tacrolimus: Ha habido informes publicados que existe una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con tacrolimus, lo que lleva a un aumento de los niveles séricos de tacrolimus. (Ver **PRECAUCIONES**).

cisaprida: A, aleatorizado, estudio de dosis múltiple, controlado con placebo examinó la interacción potencial de fluconazol con cisaprida. Se administraron dos grupos de 10 sujetos normales

fluconazol 200 mg al día o placebo. La cisaprida 20 mg cuatro veces al día se inició después de 7 días de dosificación fluconazol o placebo. Tras una dosis única de fluconazol, hubo un aumento del 101% en el AUC cisaprida y un aumento del 91% en el cisapride C_{max}. Después de múltiples dosis de fluconazol, hubo un aumento del 192% en el AUC cisaprida y un aumento del 154% en el cisapride C_{max}. El fluconazol aumentó significativamente el intervalo QTc en sujetos que recibieron cisaprida 20 mg cuatro veces al día durante 5 días. (Ver **Contraindicaciones y**

PRECAUCIONES).

midazolam: El efecto de fluconazol sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de midazolam se examinó en un estudio aleatorio cruzado en 12 voluntarios. En el estudio, los sujetos ingirieron un placebo o 400 mg de fluconazol en el día 1 seguido de 200 mg diariamente desde el día 2 al día 6. Además, una dosis de 7,5 mg de midazolam se ingiere por vía oral en el primer día, 0,05 mg / kg se administró por vía intravenosa en el cuarto día, y 7,5 mg por vía oral en el sexto día. El fluconazol redujo el aclaramiento de midazolam IV por 51%. En el primer día de la dosificación, fluconazol aumentó el AUC de midazolam y la C_{max} en 259% y 150%, respectivamente. En el sexto día de la dosificación, fluconazol aumentó el AUC de midazolam y la C_{max} en 259% y 74%, respectivamente. Los efectos psicomotores de midazolam se incrementaron significativamente después de la administración oral de midazolam pero no afectaron significativamente después de midazolam intravenosa. Un segundo, con doble simulación, aleatorizado, controlado con placebo, estudio cruzado en tres fases se realizó para determinar el efecto de la vía de administración de fluconazol en la interacción entre fluconazol y midazolam. En cada fase, los sujetos se les dio oral de fluconazol 400 mg y solución salina intravenosa; placebo oral y fluconazol por vía intravenosa 400 mg; y placebo oral y solución salina IV. Una dosis oral de 7,5 mg de midazolam se ingiere después de fluconazol / placebo. El AUC y C_{max} de midazolam fueron significativamente más altos después oral que la administración IV de fluconazol. fluconazol oral aumenta el midazolam AUC y C_{max} por 272% y 129%, respectivamente. IV fluconazol aumentó el midazolam AUC y la C_{max} en 244% y 79%, respectivamente. Tanto fluconazol oral y IV aumentó los efectos farmacodinámicos de midazolam. (Ver IV fluconazol aumentó el midazolam AUC y la C_{max} en 244% y 79%, respectivamente. Tanto fluconazol oral y IV aumentó los efectos farmacodinámicos de midazolam. (Ver IV fluconazol aumentó el midazolam AUC y la C_{max} en 244% y 79%, respectivamente. Tanto fluconazol oral y IV aumentó los efectos farmacodinámicos de midazolam. (Ver **PRECAUCIONES).**

azitromicina: Un ensayo abierto, de tres vías estudio cruzado aleatorizado en 18 sujetos sanos evaluó el efecto de una sola 800 mg dosis oral de fluconazol sobre la farmacocinética de una única dosis oral de 1200 mg de azitromicina, así como los efectos de la azitromicina sobre la farmacocinética de fluconazol. No hubo interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

voriconazol: El voriconazol es un sustrato tanto para CYP2C9 y isoenzimas CYP3A4. La administración concomitante de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas para 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg en el día 1, a continuación, 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 6 sujetos varones sanos dieron como resultado un aumento de la C_{max} y el AUC_t de voriconazol en un promedio de 57% (90% CI: 20%, 107%) y 79% (IC del 90%: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio de seguimiento clínico con 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción de la dosis y / o frecuencia de voriconazol y fluconazol no eliminar o disminuir este efecto. No se recomienda la administración concomitante de voriconazol y fluconazol a cualquier dosis. Se recomienda una estrecha monitorización de eventos adversos relacionados con voriconazol si se utiliza voriconazol secuencialmente después de fluconazol, especialmente dentro de las 24 horas de la última dosis de fluconazol. (Ver **PRECAUCIONES).**

Microbiología

Mecanismo de acción

El fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de hongos citocromo P450 lanosterol enzima dependiente de 14- α -desmetilasa. Este enzima funciona para convertir lanosterol a ergosterol. La consiguiente pérdida de esteroides normales se correlaciona con la acumulación de esteroides 14- α -metilo en los hongos y puede ser responsable de la actividad fungistática de fluconazol. desmetilación célula de mamífero es mucho menos sensible a la inhibición fluconazol.

Actividad *In Vitro* y en infecciones clínicas

El fluconazol se ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos **ambos *in vitro* y en infecciones clínicas.**

Candida albicans *Candida glabrata* (Muchas cepas son de sensibilidad intermedia)

*

Candida parapsilosis

neoformans *Candida tropicalis*

Cryptococcus

* *En la mayoría de los estudios, MIC fluconazol⁵⁰ valores contra C. glabrata estaban por encima del punto de interrupción susceptible (≥ 16 g / ml). Resistencia en Candida glabrata por lo general incluye la regulación positiva de genes de CDR derivadas de la resistencia a múltiples azoles. Para un aislado en el que el MIC se clasifica como intermedia (16 a 32 mg / ml, véase la Tabla 1), se recomienda la dosis más alta (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**). Para cepas resistentes, se recomienda una terapia alternativa.*

El seguimiento *in vitro* se dispone de datos, **pero su importancia clínica es desconocida.**

exposiciones fluconazol *in vitro* las concentraciones inhibitorias mínimas (valores MIC) de 8 g / ml o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de los siguientes microorganismos, sin embargo, la seguridad y la eficacia de fluconazol en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no se han establecido en ensayos adecuados y bien controlados.

Candida dubliniensis *Candida guilliermondii* *Candida kefyr* *Candida lusitanae* *Candida krusei* debe ser considerado para ser resistente a fluconazol. La resistencia en *C. krusei*

parece estar mediada por la disminución de la sensibilidad de la enzima diana a la inhibición por el agente. Ha habido informes

de casos de superinfección con *Candida* especies que no sean *C. albicans*, que no son a menudo inherentemente susceptibles a DIFLUCAN (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden requerir terapia antifúngica alternativa.

Métodos de ensayo de susceptibilidad

Cryptococcus neoformans y hongos filamentosos:

No se han establecido los criterios de interpretación de *Cryptococcus neoformans* y hongos filamentosos.

Las especies de *Candida*:

Las técnicas de dilución de caldo: Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antifúngicos. Estos micrófonos proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de *Candida*

spp. a los agentes antifúngicos. CIMs se deben determinar mediante un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución (caldo) ₁ con concentraciones de inóculo estandarizado de polvo de fluconazol. Los valores de MIC se deben interpretar de acuerdo con los criterios establecidos en la Tabla 1.

Técnicas de difusión: Los métodos cualitativos que requieren la medición de diámetros de zona también proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de *Candida* spp. a un agente antifúngico. Uno de estos procedimientos estandarizados ₂ requiere el uso de concentraciones de inóculo estandarizado. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 25 mg de fluconazol para probar la susceptibilidad de levaduras a fluconazol. los criterios de interpretación de difusión en disco también se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Susceptibilidad los criterios de interpretación para fluconazol

agente antifúngico	Dilución en caldo a las 48 horas (MIC en mg / ml)			De difusión en disco a las 24 horas (zona diámetros en mm)		
	Susceptible (S)	Intermedio (YO)**	Resistente (R)	Susceptible (S)	Intermedio (YO)**	Resistente (R)
fluconazol *	≤ 8,0	16-32	≥64	≥19	15-18	≤14

* Los aislados de *C. krusei* se supone que son intrínsecamente resistentes a fluconazol y sus MICs y / o diámetros de la zona no debe interpretarse utilizando esta escala.

** La categoría intermedia se denomina a veces Susceptible dependiente de la dosis (SDD) y ambas categorías son equivalentes para fluconazol.

La categoría susceptible implica que los aislados son inhibidos por las concentraciones generalmente alcanzables de agente antifúngico a prueba cuando se utiliza la dosis recomendada. La categoría intermedia implica que una infección debida al aislado puede ser tratado apropiadamente en sitios corporales donde los fármacos son fisiológicamente concentradas o cuando se utiliza una alta dosis de fármaco. La categoría resistente implica que los aislados no son inhibidos por las concentraciones alcanzadas generalmente del agente con los horarios de dosificación normales y eficacia clínica del agente contra el aislado no se ha demostrado de forma fiable en los estudios de tratamiento.

Control de calidad

procedimientos de prueba de susceptibilidad estandarizadas requieren el uso de organismos de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. polvo fluconazol estandarizado y 25 g discos deben proporcionar la siguiente gama de valores indicados en la Tabla 2. NOTA: microorganismos de control de calidad son cepas específicas de organismos con propiedades biológicas intrínsecas relativas a

mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro de los hongos; las cepas específicas utilizadas para el control microbiológico no son clínicamente significativos.

Tabla 2: Control de calidad aceptable para los rangos de fluconazol a usarse en la validación de las pruebas de sensibilidad Resultados

La cepa de control de calidad	Macrodilución (MIC en mg / ml) @ 48 horas	Microdilución (MIC en mg / ml) @ 48 horas	De difusión en disco (Zona Diámetro en mm) @ 24 horas
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	2.0-8.0	1,0-4,0	22-33
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	16-64	16-128	---*
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	---*	---*	28-39
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	---*	---*	26-37

---* rangos de control de calidad no se han establecido para esta cepa combinación agente / antifúngico debido a su amplia variación entre laboratorios durante los estudios iniciales de control de calidad.

Actividad *En vivo*

actividad fungistática También se ha demostrado en modelos animales normales e inmunodeprimidos para infecciones fúngicas sistémicas e intracraneal debido a *Cryptococcus neoformans* y para infecciones sistémicas debidas a *Candida albicans*.

En común con otros agentes antifúngicos de azol, la mayoría de los hongos muestran una aparente mayor sensibilidad a fluconazol *en vivo* que *in vitro*. El fluconazol administra por vía oral y / o intravenosa era activo en una variedad de modelos animales de infección por hongos utilizando cepas de laboratorio estándar de los hongos. La actividad ha sido demostrada contra las infecciones fúngicas causadas por *Aspergillus flavus* y

Aspergillus fumigatus en ratones normales. El fluconazol también se ha demostrado que es activo en modelos animales de micosis endémicas, incluyendo un modelo de *Blastomyces dermatitidis* infecciones pulmonares en ratones normales; un modelo de *Coccidioides immitis* infecciones intracraneales en ratones normales; y varios modelos de *Histoplasma capsulatum* infección pulmonar en ratones normales e inmunodeprimidos. La importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios no se conoce.

fluconazol oral se ha demostrado que es activo en un modelo animal de la candidiasis vaginal. La administración concomitante de fluconazol y anfotericina B en ratones normales e inmunosuprimidos infectados mostró los siguientes resultados: un pequeño efecto antifúngico aditivo en la infección sistémica con *C. albicans*, no hay interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y el antagonismo de los dos fármacos en infección sistémica con *A. fumigatus*. La importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios no se conoce.

Resistencia a las drogas

resistencia Fluconazol puede surgir de una modificación en la calidad o cantidad de la enzima diana (lanosterol 14- α -desmetilasa), la reducción del acceso a la diana de fármaco, o alguna combinación de estos mecanismos.

Las mutaciones puntuales en el gen (*ERG11*) codificación para la enzima diana conduce a una diana alterada con una disminución de afinidad por azoles. La sobreexpresión de *ERG11* da como resultado la producción de altas concentraciones de la enzima diana, creando la necesidad de concentraciones de fármacos intracelulares más altos para inhibir todas las moléculas de enzima en la célula.

El segundo mecanismo principal de resistencia a los fármacos implica salida activa de fluconazol fuera de la célula a través de la activación de dos tipos de transportadores de múltiples fármacos de flujo de salida; los principales facilitadores (codificada por *MDR* genes) y los de la superfamilia de casete de unión a ATP (codificada por *CDR* genes). La regulación positiva de la *MDR* gen conduce a la resistencia fluconazol, mientras que, la regulación positiva de *CDR* genes pueden conducir a la resistencia a múltiples azoles. La resistencia en *Candida glabrata* por lo general incluye la regulación positiva de *CDR* genes resultantes de la resistencia a múltiples azoles. Para un aislado en el que el MIC se clasifica como compuesto intermedio (16 a 32 g / ml), se recomienda la dosis más alta fluconazol.

Candida krusei debe ser considerado para ser resistente a fluconazol. La resistencia en *C. krusei* parece estar mediada por la disminución de la sensibilidad de la enzima diana a la inhibición por el agente. Ha habido informes de casos de superinfección con *Candida* especies que no sean *C. albicans*, que no son a menudo inherentemente susceptibles a DIFLUCAN (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden requerir terapia antifúngica alternativa.

INDICACIONES Y USO

DIFLUCAN (fluconazol) está indicado para el tratamiento de:

1. candidiasis vaginal (infecciones vaginales por levaduras debido a *Candida*).
2. Candidiasis orofaríngea y esofágica. En estudios no abiertos de relativamente un pequeño número de pacientes, DIFLUCAN también fue eficaz para el tratamiento de *Candida* infecciones del tracto urinario, peritonitis y sistémica *Candida* infecciones, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.
3. La meningitis criptocócica. Antes de prescribir DIFLUCAN (fluconazol) para pacientes con SIDA con meningitis criptocócica, consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS** sección. No se han realizado estudios que comparan DIFLUCAN a la anfotericina B en pacientes no infectados por el VIH.

Profilaxis. DIFLUCAN también está indicada para disminuir la incidencia de la candidiasis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que reciben quimioterapia citotóxica y / o terapia de radiación.

Las muestras para cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (serología, histopatología) deben obtenerse antes de la terapia para aislar e identificar organismos causantes. La terapia puede instituirse antes de que los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio son conocidos; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia anti-infecciosa debe ajustarse en consecuencia.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La meningitis criptocócica: En un estudio multicéntrico comparando DIFLUCAN (200 mg / día) a la anfotericina B (0,3 mg / kg / día) para el tratamiento de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, un análisis multivariado reveló tres factores pretratamiento que predicen la muerte durante el curso de la terapia: anormal estado mental, cefalorraquídeo título de antígeno criptocócica fluido mayor que 1: 1024, y el recuento blanco líquido cefalorraquídeo glóbulos de menos de 20 células / mm³. La mortalidad entre los pacientes de alto riesgo fue de 33% y 40% para la anfotericina B y los pacientes Diflucan, respectivamente (p = 0.58), con muertes en general 14% (9 de 63 sujetos) y 18% (24 de 131 sujetos) para los 2 brazos de el estudio (p = 0,48). Las dosis óptimas y regímenes para pacientes con meningitis criptocócica aguda y con alto riesgo de fracaso del tratamiento no se habían determinado. (Saag, *et al.* N Engl J Med 1992; 326: 83-9).

La candidiasis vaginal: Se realizaron dos estudios adecuados y bien controlados en los EE.UU. utilizando la tableta de 150 mg. En ambos, los resultados de la pauta de fluconazol fueron comparables al régimen de control (clotrimazol o miconazol intravaginalmente durante 7 días) tanto clínica como estadísticamente en la evaluación post-tratamiento de un mes.

La tasa de curación terapéutica, definida como una resolución completa de los signos y síntomas de la candidiasis vaginal (curación clínica), junto con un examen KOH negativa y cultivo negativo para

Candida (erradicación microbiológica), fue del 55% tanto en el grupo de fluconazol y el grupo de productos vaginal.

	<u>El fluconazol PO 150 m sol tableta</u>	<u>Va sol inal Producto q hs x 7 da y s</u>
inscrito	448	422
Evaluable en seguimiento tardío 347 (77%)		327 (77%)
La curación clínica	239/347 (69%)	235/327 (72%)
la erradicación micológica	213/347 (61%)	196/327 (60%)
cura terapéutica	190/347 (55%)	179/327 (55%)

Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes reclutados tenían vaginitis aguda (<4 episodios / 12 meses) y lograron cura 80% clínico, la erradicación micológica 67%, y 59% de curación terapéutica cuando se tratan con un comprimido de 150 mg DIFLUCAN administrado por vía oral. Estas tasas fueron comparables para controlar los productos. El cuarto restante de los pacientes incluidos habían vaginitis recurrente (\geq 4 episodios / 12 meses) y consiguen la curación 57% clínico, la erradicación micológica 47%, y 40% de curación terapéutica. Los números son demasiado pequeños para hacer comparaciones clínicas o estadísticas significativas con los productos vaginales en el tratamiento de pacientes con vaginitis recurrente.

Sustancialmente más eventos gastrointestinales fueron reportados en el grupo de fluconazol en comparación con el grupo de productos vaginal. La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada. Debido a que el fluconazol fue dado como una dosis única, no se produjeron interrupciones.

<u>Parámetro</u>	<u>fluconazol PO</u>	<u>Virginia sol Productos inal</u>
pacientes evaluables	448	422
Con cualquier evento adverso	141 (31%)	112 (27%)
Sistema nervioso	90 (20%)	69 (16%)
Gastrointestinal	73 (16%)	18 (4%)
Con eventos relacionados con las drogas	117 (26%)	67 (16%)
Sistema nervioso	61 (14%)	29 (7%)
Dolor de cabeza	58 (13%)	28 (7%)
Gastrointestinal	68 (15%)	13 (3%)
Dolor abdominal	25 (6%)	7 (2%)
Náusea	30 (7%)	3 (1%)
Diarrea	12 (3%)	2 (<1%)
acontecimiento sitio de aplicación	0 (0%)	19 (5%)
alteración del gusto	6 (1%)	0 (0%)

Los estudios pediátricos

candidiasis orofaríngea: Se realizó un ensayo abierto, estudio comparativo de la eficacia y seguridad de DIFLUCAN (2-3 mg / kg / día) y nistatina oral (400.000 IU 4 veces al día) en niños inmunocomprometidos con candidiasis orofaríngea. las tasas de respuesta clínica y micológica fueron mayores en los niños tratados con fluconazol. La curación clínica al final del tratamiento se informó para 86% de los pacientes tratados con fluconazol en comparación con 46% de los pacientes tratados con nistatina. Micológico, 76% de los pacientes tratados con fluconazol tenía el organismo infectante erradicado en comparación con 11% para los pacientes tratados con nistatina.

	<u>fluconazol</u>	<u>norte y estatina</u>
inscrito	96	90
La curación clínica	76/88 (86%)	36/78 (46%)
la erradicación micológica *	55/72 (76%)	6/54 (11%)

* Sujetos sin cultivos de seguimiento por cualquier motivo se consideraron no evaluables para la respuesta micológica.

La proporción de pacientes con recaída clínicos 2 semanas después del final del tratamiento fue de 14% para los sujetos que recibieron DIFLUCAN y 16% para los sujetos que recibieron nistatina. A las 4 semanas después del final del tratamiento, los porcentajes de pacientes con recaída clínica fueron 22% para DIFLUCAN y 23% para la nistatina.

Contraindicaciones

DIFLUCAN (fluconazol) está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad al fluconazol oa cualquiera de sus excipientes. No hay información respecto hipersensibilidad cruzada

entre fluconazol y otros agentes antifúngicos de azol. Se debe tener precaución en la prescripción de DIFLUCAN a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. La coadministración de terfenadina está contraindicado en pacientes que reciben DIFLUCAN (fluconazol) a dosis múltiples de 400 mg o más en base a resultados de un estudio múltiple interacción dosis. La coadministración de otros fármacos que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 tales como cisaprida, astemizol, pimizida, y la quinidina están contraindicados en pacientes que reciben fluconazol .. (Ver **Farmacología clínica: estudios de interacciones farmacológicas y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

(1) lesión hepática: DIFLUCAN debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción hepática. DIFLUCAN se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muertes principalmente en pacientes con afecciones médicas subyacentes graves. En los casos de hepatotoxicidad DIFLUCAN-asociado, ninguna relación obvia con el total de dosis diaria, la duración de la terapia, el sexo o la edad del paciente se ha observado. hepatotoxicidad DIFLUCAN tiene por lo general, pero no siempre, ha sido reversibles al suspender el tratamiento. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática durante la terapia DIFLUCAN deben ser monitorizados para el desarrollo de daño hepático más grave. DIFLUCAN debe interrumpirse si los signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática desarrollan que pueden ser atribuibles a DIFLUCAN.

(2) La anafilaxia: En casos raros, anafilaxia ha sido reportado.

(3) Dermatológicos: Los pacientes rara vez han desarrollado trastornos de la piel exfoliativa durante el tratamiento con Diflucan. En los pacientes con enfermedades subyacentes graves (predominantemente SIDA y los tumores malignos), éstos rara vez han dado lugar a un desenlace fatal. Los pacientes que desarrollan erupciones durante el tratamiento con DIFLUCAN deben ser estrechamente monitorizados y la droga suspenderse si las lesiones progresan.

(4) Uso en Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados de Diflucan en mujeres embarazadas. datos humanos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas después de una dosis única materna de 150 mg. Unos pocos informes de casos publicados describen un patrón poco común de anomalías congénitas distintas en los niños expuestos en el útero a dosis alta fluconazol materna (400-800 mg / día) durante la mayor parte o la totalidad del primer trimestre. Estas anomalías reportadas son similares a los observados en estudios con animales. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma el medicamento, el paciente debe ser informado de los posibles riesgos para el feto. (Ver PRECAUCIONES, Embarazo)

PRECAUCIONES

General

Algunos azoles, incluyendo fluconazol, se han asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, se han dado casos raros de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes en pacientes que toman fluconazol. La mayoría de estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo de confusión, tales como la enfermedad cardíaca estructural, alteraciones electrolíticas, y medicaciones concomitantes que pueden haber sido contributiva. Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarritmicas.

El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y muerte súbita cardíaca en consecuencia. Esta combinación debe evitarse.

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción renal. El fluconazol es un inhibidor de CYP2C9 potente y un inhibidor de CYP3A4 moderado. los pacientes tratados con fluconazol que son tratados de forma concomitante con medicamentos con un margen terapéutico estrecho metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 deben ser monitoreados.

Cápsulas Diflucan contienen lactosa y no se debe dar a los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. Powder DIFLUCAN para suspensión oral contiene sacarosa y no debe ser utilizado en pacientes con hereditaria a la fructosa, glucosa / galactosa, y la deficiencia de sacarasa-isomaltasa. DIFLUCAN jarabe contiene glicerol. El glicerol puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente mareos o pueden ocurrir convulsiones.

Dosis única

La comodidad y la eficacia de la dosis de la tableta oral única de régimen de fluconazol para el tratamiento de infecciones vaginales por hongos deben sopesarse frente a la aceptabilidad de una mayor incidencia de drogas eventos adversos relacionados con DIFLUCAN (26%) frente a agentes intravaginales (16%) en EE.UU. Los estudios clínicos comparativos. (Ver **REACCIONES ADVERSAS y ESTUDIOS CLÍNICOS.**)

Interacciones con la drogas: (Ver Farmacología clínica: estudios de interacciones farmacológicas y CONTRAINDICACIONES). DIFLUCAN es un potente inhibidor del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. Además de las interacciones observadas / documentadas se mencionan a continuación, hay un riesgo de aumento de la concentración plasmática de otros compuestos

metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 se coadministra con fluconazol. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilizan estas combinaciones y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. El efecto inhibidor de enzimas de fluconazol persiste 4-5 días después de la interrupción del tratamiento fluconazol debido a la larga vida media de fluconazol. / Se han observado interacciones clínicamente o potencialmente significativas entre DIFLUCAN y los siguientes agentes clases. Estos se describen en mayor detalle a continuación:

hipoglucemiantes orales

Anticoagulantes cumarínicos

fenitoína rifampicina teofilina

ciclosporina terfenadina cisaprida

astemizol Rifabutina voriconazol

Tacrolimus

benzodiazepinas de acción corta

triazolam

Anticonceptivos orales

pimozida

hidroclorotiazida

alfentanilo

La amitriptilina, nortriptilina

anfotericina B Azitromicina

Carbamazepina

Bloqueadores de canales de calcio

Celecoxib

Ciclofosfamida

fentanilo Halofantrina

inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Losartan metadona

fármacos no esteroideos antiinflamatorios

Prednisone Saquinavir Sirolimus Vinca Alcaloides

vitamina A Zidovudina

hipoglucémicos orales: Clínicamente hipoglucemia significativa puede ser precipitado por el uso de DIFLUCAN con agentes hipoglucemiantes orales; una víctima mortal ha informado de hipoglucemia

en asociación con DIFLUCAN combinada y el uso gliburida. DIFLUCAN reduce el metabolismo de la tolbutamida, gliburida, glipizida y y aumenta la concentración en plasma de estos agentes. Cuando DIFLUCAN se utiliza de forma concomitante con estos u otros agentes hipoglucemiantes orales de sulfonilurea, las concentraciones de glucosa en sangre deben ser cuidadosamente controlados y la dosis de la sulfonilurea se deben ajustar según sea necesario. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

Anticoagulantes cumarínicos: El tiempo de protrombina puede aumentar en pacientes que reciban concomitentemente DIFLUCAN y anticoagulantes cumarínicos. En la experiencia post-comercialización, como con otros antifúngicos azólicos, los eventos hemorrágicos (hematomas, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena) se han reportado en asociación con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol simultáneamente con warfarina. Se recomienda una monitorización cuidadosa del tiempo de protrombina en pacientes que reciben DIFLUCAN y anticoagulantes cumarínicos. ajustar la dosis de warfarina puede ser necesario. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

fenitoína: DIFLUCAN aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda un control cuidadoso de las concentraciones de fenitoína en pacientes que reciben DIFLUCAN y fenitoína. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

ciclosporina: DIFLUCAN puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con o sin insuficiencia renal. El monitoreo cuidadoso de las concentraciones de ciclosporina y de creatinina en suero se recomienda en pacientes que reciben DIFLUCAN y ciclosporina. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

rifampicina: Rifampin mejora el metabolismo de DIFLUCAN administrada concurrentemente. Dependiendo de las circunstancias clínicas, debe considerarse la posibilidad de aumentar la dosis de DIFLUCAN cuando se administra con rifampicina. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

La teofilina: DIFLUCAN aumenta las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda un control cuidadoso de las concentraciones de teofilina en suero en pacientes que reciben DIFLUCAN y teofilina. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

terfenadina: Debido a la aparición de arritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antifúngicos azólicos en conjunción con terfenadina, se han realizado estudios de interacción. Un estudio a una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no demostró una prolongación del intervalo QTc. Otro estudio a una 400 mg y 800 mg dosis diaria de fluconazol demostró que DIFLUCAN tomada en dosis de 400 mg por día o superior aumenta de manera significativa los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toma de forma concomitante. El uso combinado de **fluconazol en dosis de 400 mg o mayor con la terfenadina está contraindicado.** (Ver **Contraindicaciones y Farmacología clínica: los estudios de interacción**). La coadministración de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg / día con la terfenadina debe controlarse cuidadosamente.

cisaprida: Ha habido informes de eventos cardíacos, incluyendo torsade de pointes en pacientes a los que se administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado encontró que el fluconazol concomitante 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día produjo un aumento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y prolongación del intervalo QTc. El uso combinado de fluconazol con cisaprida está contraindicado. (Ver **Contraindicaciones y Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. Resultando aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conducir a la prolongación del intervalo QT y raros casos de torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicado. .

rifabutin: Ha habido informes de que existe una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutin, lo que lleva a un aumento de los niveles séricos de rifabutin de hasta 80%. Ha habido informes de uveítis en pacientes a los que se administraron conjuntamente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y fluconazol concomitantemente deben ser monitorizados cuidadosamente. (Ver

Farmacología clínica: los estudios de interacción).

voriconazol: Evitar la administración concomitante de voriconazol y fluconazol. Monitoreo de efectos secundarios y la toxicidad relacionados con voriconazol se recomienda; Especialmente, si voriconazol se inicia dentro de 24 h después de la última dosis de fluconazol. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

tacrolimus: El fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de tacrolimus administrado por vía oral hasta 5 veces debido a la inhibición del metabolismo de tacrolimus a través de CYP3A4 en los intestinos. No hay cambios significativos farmacocinéticos se han observado cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. El aumento de los niveles de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. La dosis de tacrolimus administrado por vía oral se debe disminuir en función de la concentración de tacrolimus. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

Las benzodiazepinas de acción corta: Después de la administración oral de midazolam, fluconazol dio como resultado aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser más pronunciado después de la administración oral de fluconazol que con fluconazol administrado por vía intravenosa. Si las benzodiazepinas de acción corta, que son metabolizados por el sistema del citocromo P450, se administran concomitantemente con fluconazol, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis de benzodiazepina, y los pacientes deben ser controlados de manera apropiada. (Ver **Farmacología clínica: los estudios de interacción**).

Fluconazol aumenta la AUC de triazolam (dosis única) en aproximadamente un 50%, C_{max} en un 20-32%, y aumenta t_{1/2} en un 25-50% debido a la inhibición del metabolismo de triazolam. Ajustes de dosis de triazolam pueden ser necesarios.

Anticonceptivos orales: Dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado se han realizado utilizando dosis múltiples de fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre el nivel de la hormona en

el estudio fluconazol 50 mg, mientras que a 200 mg al día, las AUC de etinilestradiol y levonorgestrel se incrementaron 40% y 24%, respectivamente. Así, el uso de múltiples dosis de fluconazol a estas dosis es poco probable que tenga un efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

pimozida: Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *en vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede resultar en la inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida pueden conducir a la prolongación del intervalo QT y raros casos de torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada.

hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de hidroclorotiazida dosis múltiples a voluntarios sanos que recibieron fluconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debe requerir un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que recibieron diuréticos concomitantes.

alfentanilo: Un estudio observó una reducción en el aclaramiento y volumen de distribución, así como la prolongación de la $T_{1/2}$ de alfentanilo después del tratamiento concomitante con fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de fluconazol de CYP3A4. ajustar la dosis de alfentanilo puede ser necesario.

La amitriptilina, nortriptilina : Fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y nortriptilina. 5- nortriptilina y / o S-amitriptilina se pueden medir en la iniciación de la terapia de combinación y después de una semana. La dosis de amitriptilina / nortriptilina debe ajustarse, si es necesario.

Anfotericina B: La administración concomitante de fluconazol y anfotericina B en ratones normales e inmunosuprimidos infectados mostró los siguientes resultados: un pequeño efecto antifúngico aditivo en la infección sistémica con *C. albicans*, no hay interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y el antagonismo de los dos fármacos en infección sistémica con *A. fumigatus*. La importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios no se conoce.

azitromicina: Un ensayo abierto, de tres vías estudio cruzado aleatorizado en 18 sujetos sanos evaluó el efecto de una sola dosis oral de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una dosis única de 800 mg por vía oral de fluconazol, así como los efectos de fluconazol sobre la farmacocinética de azitromicina. No hubo interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

carbamazepina : Fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y un aumento de la carbamazepina en suero de 30% ha sido observado. Hay un riesgo de desarrollar toxicidad carbamazepina. ajuste de la dosis de la carbamazepina puede ser necesario dependiendo de la concentración mediciones / efecto.

Bloqueadores de los canales de calcio: antagonistas de los canales de calcio de dihidropiridina Ciertos (nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina y) son metabolizados por CYP3A4. El fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente de los efectos adversos.

celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg diarios) y celecoxib (200 mg), el celecoxib Cmax y AUC incrementó en 68% y 134%, respectivamente. La mitad de la dosis de celecoxib puede ser necesario cuando se combina con fluconazol.

ciclofosfamida: La terapia de combinación con ciclofosfamida y fluconazol resultó en un aumento de la bilirrubina sérica y creatinina sérica. La combinación puede ser utilizado mientras está tomando una mayor consideración al riesgo de aumento de la bilirrubina en suero y creatinina en suero.

fentanilo: Se informó de un caso mortal de posible interacción fentanilo fluconazol. El autor considera que el paciente murió a causa de la intoxicación fentanilo. Además, en un estudio cruzado aleatorizado con 12 voluntarios sanos, se demostró que el fluconazol retrasa la eliminación de fentanilo de manera significativa. concentración de fentanilo elevada puede conducir a la depresión respiratoria.

halofantrina : Fluconazol puede aumentar halofantrina concentración en plasma debido a un efecto inhibitor sobre CYP3A4.

inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando fluconazol se administra junto con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan a través de CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, tales como fluvastatina. Si la terapia concomitante es necesario, el paciente debe ser observado para los síntomas de miopatía y rabdomiólisis y creatinina quinasa deben ser monitoreados. inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe interrumpirse si se observa un marcado aumento en la creatinina quinasa o miopatía / rabdomiólisis se diagnostica o sospecha.

losartán: El fluconazol inhibe el metabolismo de losartán en su metabolito activo (E-31 74), que es responsable de la mayoría de la angiotensina antagonismo II-receptor que se produce durante el tratamiento con losartán. Los pacientes deben tener su presión arterial controla continuamente.

Metadona: El fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. ajustar la dosis de metadona puede ser necesario.

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos: La Cmax y el AUC de flurbiprofeno se incrementaron en un 23% y 81%, respectivamente, cuando se coadministra con fluconazol comparación con la administración de flurbiprofeno solo. Del mismo modo, la Cmax y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S (+) - ibuprofeno] se incrementaron en un 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró junto con ibuprofeno racémico (400 mg) en comparación con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINE que son metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Se recomienda la monitorización frecuente de los efectos adversos y la toxicidad relacionada con AINE. puede ser necesario ajustar la dosis de los AINE.

prednisona: Hubo un informe de caso que un paciente trasplantados hepáticos tratados con prednisona desarrolló insuficiencia corteza suprarrenal aguda cuando se suspendió una terapias de tres meses con fluconazol. La interrupción de fluconazol presumiblemente causado una actividad CYP3A4 mejorado que dio lugar a un aumento del metabolismo de prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol

y prednisona debe controlarse cuidadosamente para la insuficiencia corteza suprarrenal cuando se interrumpe el fluconazol.

saquinavir: Fluconazol aumenta la AUC de saquinavir en aproximadamente un 50%, Cmax en aproximadamente un 55%, y disminuye la liquidación de saquinavir en aproximadamente un 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por CYP3A4 y la inhibición de P-glicoproteína. ajustar la dosis de saquinavir puede ser necesario.

sirolimus: Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus presumiblemente inhibiendo el metabolismo de sirolimus a través de CYP3A4 y P-glicoproteína. Esta combinación puede utilizarse con un ajuste de dosis de sirolimus en función de las mediciones de efecto / concentración.

Los alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y conducir a la neurotoxicidad, que es posiblemente debido a un efecto inhibitor sobre CYP3A4.

Vitamina A: Sobre la base de un informe de caso en una terapia de combinación de recepción de paciente con ácido todo-trans retinoide (forma ácida de la vitamina A) y fluconazol, efectos no deseados relacionados con el SNC se han desarrollado en forma de pseudotumor cerebral, que desapareció después de la interrupción del tratamiento fluconazol. Esta combinación se puede utilizar pero la incidencia de efectos no deseados relacionados con el SNC, debe tenerse en cuenta.

Zidovudina : Fluconazol aumenta la Cmax y el AUC de zidovudina por 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución de aproximadamente 45% en el aclaramiento de zidovudina oral. La vida media de la zidovudina fue igualmente prolonga por aproximadamente 128% después de la terapia de combinación con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitorizados para el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. reducción de la dosis de zidovudina puede ser considerado. Los médicos deben ser conscientes de que los estudios de interacción con medicamentos distintos de los enumerados en el

FARMACOLOGÍA CLÍNICA sección no se han realizado, pero puede ocurrir tales interacciones.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratadas por vía oral durante 24 meses a dosis de 2,5, 5, o 10 mg / kg / día (aproximadamente 2-7x la dosis recomendada en humanos). Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg / kg / día tuvo una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares.

El fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en pruebas de mutagenicidad en 4 cepas de *S. typhimurium*, y en el sistema de linfoma de ratón L5178Y. Los estudios citogenéticos *en vivo* (células de médula ósea murina, tras la administración oral de fluconazol) y *in vitro* (Linfocitos humanos expuestos a fluconazol a 1,000 g / ml) no mostraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas machos o hembras tratados por vía oral con dosis diarias de 5, 10, o 20 mg / kg o con dosis parenterales de 5, 25, o 75 mg / kg, aunque el inicio del parto se retrasa ligeramente a 20 mg / kg PO. En un estudio perinatal intravenosa en ratas a los 5, 20, y

40 mg / kg, distocia y prolongación del parto se observaron en unos pocos presas a 20 mg / kg (5-15x la dosis humana aproximadamente recomendado) y 40 mg / kg, pero no a 5 mg / kg. Las perturbaciones en el parto se reflejaron por un ligero aumento en el número de cachorros nacidos muertos y disminución de la supervivencia neonatal en estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en las ratas son consistentes con la especie específica de propiedad estrógeno para bajar producidos por las altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol. (Ver

Farmacología clínica) PRECAUCIONES /

Embarazo:. Efectos teratogénicos.

Embarazo Categoría C

Solo uso tableta de 150 mg para la candidiasis vaginal:

No hay estudios adecuados y bien controlados de Diflucan en mujeres embarazadas. datos humanos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas después de una dosis única materna de 150 mg.

Embarazo Categoría D: Las

demás indicaciones:

Unos pocos informes de casos publicados describen un patrón poco común de anomalías congénitas distintas en los niños expuestos en el útero a dosis alta fluconazol materna (400-800 mg / día) durante la mayor parte o la totalidad del primer trimestre. Estas anomalías reportadas son similares a los observados en estudios con animales. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma el medicamento, el paciente debe ser informado de los posibles riesgos para el feto. (Ver ADVERTENCIAS, Uso en el embarazo)

Datos Humano

Varios estudios epidemiológicos publicados no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas asociados con la exposición de dosis baja al fluconazol en el embarazo (la mayoría de los sujetos recibieron una dosis oral única de 150 mg). Algunos informes de casos publicados describen un patrón distintivo y poco común de defectos de nacimiento entre los bebés cuyas madres recibieron dosis altas (400-800 mg / día) fluconazol durante la mayor parte o la totalidad del primer trimestre del embarazo. Las características que se observan en estos niños incluyen: braquicefalia, facies anormal, desarrollo anormal de la bóveda craneal, paladar hendido, curvatura del fémur, costillas delgadas y huesos largos, artrogriposis, y la enfermedad cardíaca congénita. Estos efectos son similares a los observados en estudios con animales. Los datos en animales

El fluconazol se administró por vía oral a conejos embarazadas durante la organogénesis en dos estudios en dosis de 5, 10, y 20 mg / kg y a los 5, 25, y 75 mg / kg, respectivamente. aumento de peso materno se veía afectada en todos los niveles de dosis (aproximadamente 0,25 a 4 veces la dosis clínica de 400 mg en base a BSA), y abortos se produjo a 75 mg / kg (aproximadamente 4 veces la dosis clínica 400 mg basado en BSA); no se observaron efectos adversos en el feto.

En varios estudios en los que las ratas embarazadas recibieron fluconazol por vía oral durante la organogénesis, aumento de peso materno se veía afectada y pesos placentarios se aumentó a 25 mg / kg. No hubo efectos fetales en 5 o 10 mg / kg; aumentos en variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias,

Se observaron pelvis renal dilatación) y los retrasos en la osificación en 25 y 50 mg / kg y dosis más altas. A dosis entre 80 y 320 mg / kg (aproximadamente de 2 a 8 veces la dosis clínica 400 mg basado en BSA), embrioletalidad en ratas se incrementó y anomalías fetales incluye costillas onduladas, paladar hendido, y osificación anormal craneo-facial. Estos efectos son consistentes con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y pueden ser el resultado de efectos conocidos de estrógeno rebajado en el embarazo, la organogénesis, y el parto.

PRECAUCIONES / Lactancia

El fluconazol se secreta en la leche humana a concentraciones similares a plasma materno do oncentrations. Se debe tener precaución cuando se administra DIFLUCAN a una mujer lactante.

uso pediátrico

Un estudio abierto, aleatorizado, ensayo controlado ha demostrado DIFLUCAN para ser eficaz en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea en niños de 6 meses a 13 años de edad. (Ver **ESTUDIOS CLÍNICOS.**)

El uso de DIFLUCAN en niños con meningitis criptocócica, *Candida* esofagitis, o sistémico *Candida* infecciones con el apoyo de la eficacia se muestra para estas indicaciones en los adultos y por los resultados de varios estudios clínicos pediátricos no comparativos pequeños. Además, los estudios farmacocinéticos en niños (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA) han establecido una dosis de proporcionalidad entre niños y adultos. (Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.**)**

En un estudio no comparativo de los niños con infecciones fúngicas sistémicas graves, la mayoría de los cuales eran candidemia, la eficacia de DIFLUCAN fue similar a la reportada para el tratamiento de la candidemia en adultos. De los 17 sujetos con candidemia confirmada por cultivo, 11 de 14 (79%) con síntomas basales (3 estaban asintomáticos) tenía una curación clínica; 13/15 (87%) de los pacientes evaluables tenían una cura micológica al final del tratamiento, pero dos de estos pacientes con recaída a los 10 y 18 días, respectivamente, tras el cese de la terapia.

La eficacia de DIFLUCAN para la represión de la meningitis criptocócica fue un éxito en 4 de cada 5 niños tratados en un estudio de uso compasivo de fluconazol para el tratamiento de la amenaza la vida o micosis grave. No hay información sobre la eficacia de fluconazol para el tratamiento primario de la meningitis criptocócica en niños.

El perfil de seguridad de DIFLUCAN en niños se ha estudiado en 577 niños de 1 día a 17 años que recibieron dosis que van de 1 a 15 mg / kg / día durante 1 a 1616 días. (Ver

REACCIONES ADVERSAS.)

Eficacia de Diflucan no se ha establecido en los lactantes menores de 6 meses de edad. (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA.**) Un pequeño número de pacientes (29) de edades comprendidas entre 1 día a 6 meses han sido tratados de forma segura con Diflucan.

uso geriátrico

En sin SIDA pacientes, se informó de efectos secundarios posiblemente relacionados con el tratamiento fluconazol en menos pacientes mayores de 65 años (9%, n = 339) que para los pacientes más jóvenes de edades comprendidas (14%, n = 2240). Sin embargo, no hubo una diferencia consistente entre los pacientes de mayor edad y más jóvenes con respecto a los efectos secundarios individuales. De los efectos secundarios más frecuente (> 1%), erupción cutánea, vómitos, y diarrea se produjo en una mayor proporción de pacientes de mayor edad. Proporciones similares de pacientes mayores (2,4%) y los pacientes más jóvenes (1,5%) interrumpido el tratamiento fluconazol debido a efectos secundarios. En la experiencia post-comercialización, informes espontáneos de anemia e insuficiencia renal aguda fueron más frecuentes entre los pacientes de 65 años de edad o mayores que en aquellos entre 12 y 65 años de edad.

ensayos clínicos controlados de fluconazol no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para evaluar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes en cada indicación. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes.

El fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a padecer disfunción renal, se debe tener cuidado de ajustar la dosis basado en el aclaramiento de creatinina. Puede ser útil para controlar la función renal. (Ver **Farmacología clínica y la dosis y vía de administración**).

REACCIONES ADVERSAS

Diflucan es generalmente bien tolerado.

En algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedades subyacentes graves como el SIDA y el cáncer, se han observado cambios en los resultados de las pruebas de función renal y hematológicos y anomalías hepáticas durante el tratamiento con fluconazol y agentes comparativos, pero la significación clínica y la relación con el tratamiento es incierto.

En los pacientes que recibieron una dosis única para la candidiasis vaginal:

Durante los estudios clínicos comparativos realizados en los Estados Unidos, 448 pacientes con candidiasis vaginal fueron tratados con DIFLUCAN, 150 mg en dosis única. La incidencia global de efectos secundarios posiblemente relacionados con DIFLUCAN fue del 26%. En 422 pacientes que reciben agentes comparativos activos, la incidencia fue 16%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes en los pacientes que recibieron 150 mg de dosis única fluconazol para vaginitis fueron dolor de cabeza (13%), náuseas (7%), y dolor abdominal (6%). Otros efectos secundarios reportados con una incidencia igual o mayor que 1% incluyen diarrea (3%), dispepsia (1%), mareo (1%), y alteración del gusto (1%). La mayoría de los efectos secundarios observados fueron leves a moderados en gravedad. En raras ocasiones, angioedema y reacción anafiláctica se han reportado en la experiencia de marketing.

En los pacientes que recibieron dosis repetidas de otras infecciones:

Dieciséis por ciento de más de 4.000 pacientes tratados con DIFLUCAN (fluconazol) en ensayos clínicos de 7 días o más eventos adversos experimentados. El tratamiento se suspendió en 1,5% de los pacientes debido a los eventos clínicos adversos y en 1,3% de los pacientes debido a anomalías en las pruebas de laboratorio. eventos adversos clínicos se notificaron con más frecuencia en los pacientes infectados por el VIH (21%) que en los pacientes no infectados por el VIH (13%); Sin embargo, los patrones de infectados por el VIH y los pacientes no infectados por el VIH fueron similares. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos clínicos fueron similares en los dos grupos (1,5%).

Los siguientes eventos adversos clínicos relacionados con el tratamiento ocurrieron con una incidencia del 1% o mayor en 4048 pacientes que reciben DIFLUCAN durante 7 o más días en los ensayos clínicos: náuseas 3,7%, dolor de cabeza 1,9%, la piel erupción 1,8%, vómitos 1,7%, dolor abdominal 1,7%, y la diarrea 1,5%.

hepatobiliar: En los ensayos clínicos combinados y experiencia en marketing, ha habido casos poco frecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con Diflucan. (Ver **ADVERTENCIAS**). El espectro de estas reacciones hepáticas ha oscilado entre leves elevaciones transitorias de las transaminasas a hepatitis clínica, colestasis y fallo hepático fulminante, incluyendo fallecimientos. Casos de reacciones hepáticas fatales se observaron a producirse principalmente en pacientes con condiciones graves subyacentes médicos (predominantemente SIDA o malignidad) y frecuencia mientras está tomando múltiples medicaciones concomitantes. reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, se han producido en los pacientes sin otros factores de riesgo identificables. En cada uno de estos casos, la función hepática volvió a la línea base en la interrupción de DIFLUCAN.

En dos ensayos comparativos que evalúan la eficacia de DIFLUCAN para la supresión de la recaída de la meningitis criptocócica, se observó un aumento estadísticamente significativo en AST mediana (SGOT) niveles de un valor basal de 30 UI / L a 41 UI / L en un ensayo y 34 UI / L a 66 UI / L en la otra. La tasa global de elevaciones de transaminasas en suero de más de 8 veces el límite superior de lo normal fue de aproximadamente 1% en los pacientes tratados con fluconazol en ensayos clínicos. Estas elevaciones se produjeron en pacientes con enfermedad subyacente grave, predominantemente el SIDA o enfermedades malignas, la mayoría de los cuales estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes, incluyendo muchos conocido por ser hepatotóxicos. La incidencia de las transaminasas séricas anormalmente elevados fue mayor en los pacientes que toman DIFLUCAN de forma concomitante con uno o más de los siguientes medicamentos: rifampicina, fenitoína, isoniazida,

Experiencia post-comercialización

Además, los siguientes eventos adversos han ocurrido durante la experiencia post-comercialización.

inmunológica: En casos raros, se ha reportado anafilaxia (incluyendo angioedema, edema facial y prurito).

Cuerpo en general: Astenia, fatiga, fiebre, malestar general.

Cardiovascular: prolongación del intervalo QT, torsade de pointes. (Ver **PRECAUCIONES**).

Sistema nervioso central: Convulsiones, mareos.

hematopoyético y Linfático: Leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Metabólico: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.

Gastrointestinal: Colestasis, sequedad de boca, daño hepatocelular, dispepsia, vómitos.

Otros sentidos: alteración del gusto.

Sistema musculoesquelético: mialgia.

Sistema nervioso: Insomnio, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo.

Piel y apéndices: Generalizada aguda exantemática-pustulosis, erupción medicamentosa, aumento de la sudoración, trastornos de la piel exfoliativa incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase **Cuidado**), alopecia.

Las reacciones adversas en niños:

El patrón y la incidencia de eventos adversos y anomalías de laboratorio registrados durante los ensayos clínicos pediátricos son comparables a las observadas en adultos.

En la Fase II / III de ensayos clínicos llevados a cabo en Estados Unidos y en Europa, 577 pacientes pediátricos, las edades de 1 día a 17 años fueron tratados con DIFLUCAN a dosis de hasta 15 mg / kg / día durante un máximo de 1.616 días. El trece por ciento de los niños experimentaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Los eventos más frecuencia fueron vómitos (5%), dolor abdominal (3%), náuseas (2%) y diarrea (2%). El tratamiento se suspendió en 2,3% de los pacientes debido a los eventos clínicos adversos y en 1,4% de los pacientes debido a anomalías en las pruebas de laboratorio. La mayoría de las anomalías de laboratorio relacionadas con el tratamiento fueron elevaciones de transaminasas o fosfatasa alcalina.

	fluconazol	Agentes comparativos
	(N = 577)	(N = 451)
Con cualquier efecto secundario	13.0	9.3
vómitos	5.4	5.1
Dolor abdominal	2.8	1.6
Náusea	2.3	1.6
Diarrea	2.1	2.2

SOBREDOSIS

Ha habido informes de sobredosis con fluconazol acompañados de alucinaciones y comportamiento paranoico.

En el caso de sobredosis, el tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado gástrico si está indicado clínicamente) se debe instituir.

El fluconazol se excreta principalmente en la orina. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

En ratones y ratas que recibieron dosis muy altas de fluconazol, efectos clínicos en ambas especies incluídas disminución de la motilidad y la respiración, ptosis, lagrimeo, salivación, incontinencia urinaria, pérdida del reflejo de enderezamiento, y cianosis; la muerte era a veces precedida por convulsiones clónicas.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosis y Administración en adultos:

Dosis única

La candidiasis vaginal: La dosis recomendada de DIFLUCAN para la candidiasis vaginal es de 150 mg como una dosis oral única.

dosis múltiple

Dado que la absorción oral es rápida y casi completa, la dosis diaria de DIFLUCAN (fluconazol) es el mismo para la administración oral (comprimidos y la suspensión) y la administración intravenosa. En general, una dosis de carga de dos veces la dosis diaria se recomienda en el primer día de la terapia para dar lugar a concentraciones plasmáticas cerca de estado estacionario por el segundo día de la terapia.

La dosis diaria de DIFLUCAN para el tratamiento de infecciones que no sean candidiasis vaginal debe basarse en el organismo infectante y la respuesta del paciente a la terapia. El tratamiento debe continuarse hasta que los parámetros clínicos o pruebas de laboratorio indican que la infección fúngica activa ha disminuido. Un periodo inadecuado del tratamiento puede conducir a la recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o candidiasis orofaríngea recurrente por lo general requieren una terapia de mantenimiento para prevenir recaídas.

candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada de DIFLUCAN para candidiasis orofaríngea es de 200 mg el primer día, seguido de 100 mg una vez al día. La evidencia clínica de la candidiasis orofaríngea resuelve generalmente dentro de varios días, pero el tratamiento debe continuarse durante al menos 2 semanas para disminuir la probabilidad de recaída.

candidiasis esofágica: La dosis recomendada de DIFLUCAN para la candidiasis esofágica es de 200 mg el primer día, seguido de 100 mg una vez al día. Dosis de hasta 400 mg / día se puede utilizar, en base a un criterio médico de la respuesta del paciente a la terapia. Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados por un mínimo de tres semanas y durante al menos dos semanas después de la resolución de los síntomas.

infecciones por *Candida* sistémicos: para sistémico *Candida* No se han establecido infecciones incluyendo candidemia, candidiasis diseminada, y la neumonía, la dosis terapéutica óptima y la duración de la terapia. En estudios abiertos, no comparativos de un pequeño número de pacientes, todos los días se han utilizado dosis de hasta 400 mg.

Infecciones del tracto urinario y peritonitis: Para el tratamiento de *Candida* infecciones del tracto urinario y peritonitis, las dosis diarias de 50-200 mg se han utilizado en estudios abiertos, no comparativos de un pequeño número de pacientes.

La meningitis criptocócica: La dosis recomendada para el tratamiento de meningitis criptocócica aguda es de 400 mg el primer día, seguido de 200 mg una vez al día. Una dosis de 400 mg una vez al día se puede utilizar, en base a un criterio médico de la respuesta del paciente a la terapia. La duración recomendada del tratamiento para el tratamiento inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas después de que el líquido cefalorraquídeo se convierte en un cultivo negativo. La dosis recomendada de DIFLUCAN para la supresión de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA es de 200 mg una vez al día.

La profilaxis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea: La dosis diaria DIFLUCAN recomendado para la prevención de la candidiasis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea es de 400 mg, una vez al día. Los pacientes que se supone puedan tener granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos por milímetro cúbico) deben comenzar la profilaxis DIFLUCAN varios días antes del inicio previsto de la neutropenia, y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos se eleva por encima de 1000 células por milímetro cúbico.

Dosis y Administración en los niños:

El siguiente esquema de dosis de equivalencia general debe proporcionar exposición equivalente en pacientes pediátricos y adultos:

<u>Los pacientes pediátricos</u>	<u>adultos</u>
3 mg / kg	100 mg
6 mg / kg	200 mg
12 * mg / kg	400 mg

* Algunos niños mayores pueden tener espacios libres similares a la de los adultos. No se recomiendan dosis absolutas superiores a 600 mg / día.

La experiencia con DIFLUCAN en los recién nacidos se limita a los estudios farmacocinéticos en los recién nacidos prematuros. (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA.**) Sobre la base de la vida media prolongada visto en los recién nacidos prematuros (edad gestacional de 26 a 29 semanas), estos niños, en las dos primeras semanas de vida, deben recibir la misma dosis (mg / kg) como en niños mayores, pero administrado cada 72 horas. Después de las primeras dos semanas, estos niños deben ser dosificados una vez al día. No hay información sobre la farmacocinética Diflucan en los recién nacidos a término está disponible.

candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada de DIFLUCAN para candidiasis orofaríngea en niños es de 6 mg / kg el primer día, seguido de 3 mg / kg una vez al día. El tratamiento debe ser administrado durante al menos 2 semanas para disminuir la probabilidad de recaída.

candidiasis esofágica: Para el tratamiento de la candidiasis esofágica, la dosis recomendada de DIFLUCAN en niños es de 6 mg / kg el primer día, seguido de 3 mg / kg una vez al día. Dosis de hasta 12 mg / kg / día se puede utilizar, en base a un criterio médico de la respuesta del paciente a la terapia. Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados por un mínimo de tres semanas y durante al menos 2 semanas después de la resolución de los síntomas.

infecciones por Candida sistémicas: Para el tratamiento de la candidemia y difundido *Candida* infecciones, dosis diarias de 6-12 mg / kg / día se han utilizado en un estudio abierto, no comparativo de un pequeño número de hijos.

La meningitis criptocócica: Para el tratamiento de meningitis criptocócica aguda, la dosis recomendada es de 12 mg / kg el primer día, seguido de 6 mg / kg una vez al día. Una dosis de 12 mg / kg una vez al día se puede utilizar, en base a un criterio médico de la respuesta del paciente a la terapia. La duración recomendada del tratamiento para el tratamiento inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas después de que el líquido cefalorraquídeo se convierte en un cultivo negativo. Para la supresión de la recaída de la meningitis criptocócica en niños con SIDA, la dosis recomendada de Diflucan es 6 mg / kg una vez al día.

La dosis en pacientes con insuficiencia renal:

El fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. No hay necesidad de ajustar la terapia de dosis única para la candidiasis vaginal debido a insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal que recibirá dosis múltiples de DIFLUCAN, una dosis de carga inicial de 50 a 400 mg debe ser administrada. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (según indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

<u>Aclaramiento de creatinina (ml / min)</u>	<u>Por ciento de la dosis recomendada</u>
> 50	100%
≤ 50 (sin diálisis)	50%
diálisis regular	100% después de cada diálisis

Estos se sugieren ajustes de la dosis basado en la farmacocinética tras la administración de dosis múltiples. El ajuste adicional puede ser necesaria dependiendo de la situación clínica. Cuando la creatinina sérica es la única medida de la función renal disponible, la siguiente fórmula (basada en el sexo, peso y edad del paciente) debe ser utilizado para estimar la depuración de creatinina en adultos:

hombres:
$$\frac{\text{Weig ht (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg / 100 ml)}}$$

Mujeres: 0,85 × valor por encima

Aunque la farmacocinética del fluconazol no ha sido estudiado en niños con insuficiencia renal, reducción de la dosis en niños con insuficiencia renal debe ser paralela a la recomendada para adultos. La fórmula siguiente puede utilizarse para estimar la depuración de creatinina en niños:

$$K \times \frac{\text{lineal len sol}^\circ \text{ o hej sol ht (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg / 100 ml)}}$$

(Donde K = 0,55 para los niños mayores de 1 año y 0,45 para los niños.)

Administración

DIFLUCAN se puede administrar por vía oral o por infusión intravenosa. DIFLUCAN puede tomarse con o sin comida. DIFLUCAN inyección se ha utilizado con seguridad por hasta catorce días de terapia intravenosa. La infusión intravenosa de DIFLUCAN debe administrarse a una velocidad máxima de aproximadamente 200 mg / hora, dada como una infusión continua. inyecciones Diflucan en vidrio y recipientes de plástico Vialflex® Plus están destinados sólo para administración intravenosa utilizando un equipo estéril.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el recipiente de permiso. No utilizar si la solución está turbia o precipitado o si el sello no está intacto.

Instrucciones para mezclar la suspensión oral

Preparar una suspensión en el momento de la dispensación de la siguiente manera: Botella de grifo hasta que todo el polvo fluye libremente. Para reconstituir, añadir 24 ml de agua destilada o agua purificada (USP) a la botella de fluconazol y agitar vigorosamente la suspensión de polvo. Cada botella entregará 35 ml de suspensión. Las concentraciones de las suspensiones reconstituidas son los siguientes:

<u>contenido fluconazol pag Botella er</u>	<u>Concentración de reconstituido Sus pag ensión</u>
350 mg	10 mg / mL
1400 mg	40 mg / mL

Nota: Agite la suspensión oral bien antes de usar. Tienda reconstituido suspensión entre el 86 ° F (30 ° C) y 41 ° F (5 ° C) y desechar la porción no utilizada después de 2 semanas. Proteger de la congelación.

Instrucciones de Uso IV de DIFLUCAN en Vialflex® Plus contenedores de plástico

No retire la unidad de envoltura hasta que esté listo para su uso. La envoltura es una barrera contra la humedad. La bolsa interior mantiene la esterilidad del producto.

PRECAUCIÓN: No usar recipientes de plástico en conexiones en serie. Tal uso puede resultar en la embolia de aire debido al aire residual se extrae del recipiente primario antes de completar la administración del fluido desde el recipiente secundario.

Abrir

Tear sobreenvolver abajo lado en hendidura y eliminar recipiente de solución. se puede observar Algunos opacidad del plástico debido a la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Esto es normal y no afecta a la calidad o la seguridad de la solución. La opacidad disminuirá gradualmente. Después de retirar la envoltura, comprobar si hay fugas hora apretando la bolsa interior. Si se encuentran fugas, desechar la solución ya que la esterilidad puede verse afectada.

NO AÑADIR medicación suplementaria.

Preparación para la administración:

1. Suspender recipiente de apoyo ojal.
2. Retirar protector de plástico del puerto de salida en la parte inferior de contenedor.
3. Acople equipo de administración. Consulte las instrucciones que acompañan conjunto de acompañamiento.

CÓMO SUMINISTRADO

Diflucan Comprimidos: tabletas trapezoidales rosados que contienen 50, 100, o 200 mg de fluconazol se empaquetan en botellas o ampollas de dosis unitaria. Los comprimidos de 150 mg de fluconazol son de forma rosa y oval, empaquetado en una sola unidad de dosis blister. Tablets Diflucan se suministran como sigue:

Diflucan Tabletas 50 mg: grabado con "DIFLUCAN" y "50" en el frente y "Roerig" en la parte posterior.

NDC 0049-3410-30

Botellas de 30

Diflucan Tablets 100 mg: grabado con "DIFLUCAN" y "100" en el frente y "Roerig" en la parte posterior.

NDC 0049-3420-30

Botellas de 30

NDC 0049-3420-41

envase de dosis unitaria de 100

Diflucan Tablets 150 mg: grabado con "DIFLUCAN" y "150" en el frente y "Roerig" en la parte posterior.

NDC 0049-3500-79

envase de dosis unitaria de 1

Diflucan Tablets 200 mg: grabado con "DIFLUCAN" y "200" en el frente y "Roerig" en la parte posterior.

NDC 0049-3430-30

Botellas de 30

NDC 0049-3430-41

envase de dosis unitaria de 100

Almacenamiento: Conserve las tabletas debajo de 86 ° F (30 ° DO).

DIFLUCAN para suspensión oral: DIFLUCAN para suspensión oral se suministra como un polvo naranja con sabor para proporcionar 35 ml por botella como sigue:

NDC 0049-3440-19

El fluconazol 350 mg por botella

NDC 0049-3450-19

El fluconazol 1400 mg por botella

Almacenamiento: Almacenar polvo seco por debajo de 86 ° F (30 ° DO). Tienda reconstituido suspensión entre el 86 ° F (30 ° C) y 41 ° F (5 ° C) y desechar la porción no utilizada después de 2 semanas. Proteger de la congelación.

Inyecciones Diflucan: inyecciones Diflucan para la administración infusión intravenosa se formulan como soluciones iso-osmótica estériles que contienen 2 mg / ml de fluconazol. Se suministran en botellas de vidrio o en Vialflex® Plus recipientes de plástico que contiene volúmenes de 100 ml o 200 ml, proporcionando dosis de 200 mg y 400 mg de fluconazol, respectivamente. inyecciones Diflucan en Vialflex® Plus recipientes de plástico están disponibles tanto en cloruro de sodio y diluyentes dextrosa.

Las inyecciones Diflucan en botellas de vidrio:

NDC 0049-3371-26 fluconazol en cloruro de sodio Diluyente 200 mg / 100 ml × 6 NDC 0049-3372-26 fluconazol en cloruro de sodio Diluyente 400 mg / 200 ml × 6

Almacenamiento: Almacenar entre 86 ° F (30 ° C) y 41 ° F (5 ° DO). Proteger de la congelación. Las inyecciones

Diflucan en Vialflex® Plus envases de plástico:

NDC 0049-3435-26 fluconazol en cloruro de sodio Diluyente 200 mg / 100 ml × 6 NDC 0049-3436-26 fluconazol en cloruro de sodio Diluyente 400 mg / 200 ml × 6 NDC 0049-3437-26 fluconazol en dextrosa Diluyente 200 mg / 100 ml × 6 NDC 0049-3438-26 fluconazol en dextrosa Diluyente 400 mg / 200 ml × 6

Almacenamiento: Almacenar entre 77 ° F (25 ° C) y 41 ° F (5 ° DO). exposición Breve hasta 104 ° F (40 ° C) no afecta adversamente al producto. Proteger de la congelación.

Sólo Rx

Referencias

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Método de referencia para la dilución de caldo antifúngica pruebas de sensibilidad Las levaduras; El estándar de aprobación-Segunda edición. Documento CLSI M27 A2, 2002 Volumen 22, N° 15, CLSI, Wayne, PA, agosto de 2002.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Los métodos para antifúngica de difusión con discos pruebas de sensibilidad Las levaduras; Pauta aprobada. Documento CLSI M44-A, 2004 Volumen 24, N° 15, CLSI, Wayne, PA, mayo de 2004.

3. Pfaller, MA, Messer, SA, Boyken, L., Rice, C., Tendolkar, S., Hollis, RJ, y Diekema¹, DJ uso de fluconazol como un marcador sustituto para predecir susceptibilidad y la resistencia al voriconazol Entre 13338 Clinical Los aislados de *Candida spp.* Analizado con métodos microdilución en caldo clínicos y de laboratorio estándar Instituto-recomendados.
2007. Journal of Clinical Microbiology. 45: 70-75.



Distributed by

Roerig

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0099 a 13,0 Revisado
en mayo de 2011