

Nº Ref.:MT1404062/20

GZR/RGA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17284/20

Santiago, 15 de julio de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Odette Piffaut Cruchet, Responsable Técnico y D. Xavier Mauri Roca, Representante Legal de Laboratorio Sanderson S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1404062, de fecha de 22 de junio de 2020, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 22 de junio de 2020, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL, registro sanitario Nº F-15909/17.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2020062253352737, emitido por Tesorería General de la República con fecha 22 de junio de 2020; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL, registro sanitario Nº F-15909/17, concedido a Laboratorio Sanderson S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/1 mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
15 JUL 2020
N° Ref.: MT1404 062/20
Firma Profesional: _____

COMPOSICIÓN

Cada 100 mL de solución contiene:

Fluconazol 200 mg

Excipientes: ~~Cloruro de sodio, agua para inyectables e.s.~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antifúngico sistémico

FARMACOLOGÍA

Fungistático ó fungicida dependiendo de la concentración. El fluconazol es un fármaco triazólico antimicótico que actúa inhibiendo las enzimas dependientes del citocromo P-450, de los hongos susceptibles y produce alteraciones en la síntesis de ergosterol principal componente de la membrana celular de los hongos, ocasionando alteraciones en la permeabilidad y funcionalidad de la membrana.

FARMACOCINÉTICA

Fluconazol se distribuye ampliamente en el organismo, con buena penetración en el líquido cerebro espinal (entre un 52 a un 85% en pacientes con meningitis fúngica), en el ojo y en el líquido peritoneal.

La principal vía de excreción es la renal y aproximadamente el 80% de la dosis administrada se excreta por la orina en forma no metabolizada. La depuración de fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No existe evidencia de metabolitos circulantes. La vida plasmática media es de aproximadamente 30 horas. Los niños eliminan el fluconazol mas rápidamente que los adultos.

INDICACIONES

Profilaxis de candidiasis: en aquellos pacientes con trasplante de médula ósea, que reciben terapia citotóxica y/o radioterapia.

Tratamiento de candidiasis esofágica y orofaríngea

Tratamiento de candidiasis diseminada: fluconazol está indicado en el tratamiento de las infecciones graves, incluyendo peritonitis, neumonía e infecciones del trato urinario causada por especies de *Candida* sensibles. Fluconazol está indicado también en el tratamiento de las infecciones sistémicas causadas por *Candida* en recién nacidos.

Tratamiento de candidiasis mucocutánea crónica grave

Tratamiento de coccidiomicosis pulmonar y coccidiomicosis diseminada.

Tratamiento y terapia de prevención de meningitis criptocócica.

Tratamiento de onicomicosis causadas por *tinea unguium*, *Trichophyton* y *Candida* especie en pacientes no inmunocomprometidos

Tratamiento de las dermatomicosis causadas por *tinea corporis*, *tinea cruris* y *tinea pedis*.

CONTRAINDICACIONES

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

~~Excepto bajo circunstancias especiales este medicamento no debe ser utilizado en:~~

- ~~- Riego de falla cardíaca congestiva o antecedentes de falla cardíaca congestiva.~~
- ~~- Disfunción ventricular~~
- ~~- Alcoholismo activo o en remisión.~~
- ~~- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.~~
- ~~- Hipersensibilidad a otras sustancias azólicas.~~

En estudio de interacción a dosis múltiples se estableció que la coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol a múltiples dosis de 400 mg por día o superiores. La coadministración de otros productos medicinales conocidos por prolongar el intervalo QT y que son metabolizados vía citocromo P450 (CYP)3^a4 como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina está contraindicada en pacientes tratados con fluconazol.

INTERACCIONES

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado.

Cisaprida: Ha habido informes de eventos cardíacos, incluida la torsade de pointes, en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado encontró que 200 mg de fluconazol concomitantes una vez al día y 20 mg de cisaprida cuatro veces al día produjeron un aumento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTc. El tratamiento concomitante con fluconazol y cisaprida está contraindicado.

Terfenadina: debido a la aparición de arritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antifúngicos azólicos junto con terfenadina, se han realizado estudios de interacción. Un estudio con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no pudo demostrar una prolongación en el intervalo QTc. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que el fluconazol tomado en dosis de 400 mg por día o más aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toma concomitentemente. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o más con terfenadina está contraindicado. La administración conjunta de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg por día con terfenadina debe controlarse cuidadosamente.

Astemizol: la administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la eliminación de astemizol. El aumento de las concentraciones plasmáticas resultantes de astemizol puede conducir a una prolongación del intervalo QT y a casos raros de torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada.

Pimozida: aunque no se estudió in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede provocar la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede conducir a una prolongación del intervalo QT y a casos raros de torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada.

Quinidina: aunque no se estudió in vitro o in vivo, la administración concomitante de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

fluconazol con quinidina puede provocar la inhibición del metabolismo de la quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con la prolongación del intervalo QT y los casos raros de torsades de pointes. La administración conjunta de fluconazol y quinidina está contraindicada.

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (intervalo QT prolongado, torsades de pointes) y, en consecuencia, muerte súbita cardíaca. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada.

No se puede recomendar el uso concomitante de los siguientes otros medicamentos.

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitor sobre CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (intervalo QT prolongado, torsades de pointes) y, en consecuencia, muerte súbita cardíaca. Esta combinación debe evitarse.

Uso concomitante que debe usarse con precaución:

Amiodarona: la administración concomitante de fluconazol con amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si es necesario el uso concomitante de fluconazol y amiodarona, especialmente con dosis altas de fluconazol (800 mg).

El uso concomitante de los siguientes otros medicamentos conlleva precauciones y ajustes de dosis.

El efecto de otros medicamentos sobre fluconazol

Rifampicina: la administración concomitante de fluconazol y rifampicina dio como resultado una disminución del 25% en el AUC y una vida media 20% más corta de fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina concomitante, se debe considerar un aumento de la dosis de fluconazol.

Los estudios de interacción han demostrado que cuando el fluconazol oral se administra conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de la irradiación corporal total para el trasplante de médula ósea, no se produce un deterioro clínicamente significativo de la absorción de fluconazol.

Hidroclorotiazida: en un estudio de interacción farmacocinética, la administración conjunta de dosis múltiples de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que reciben fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería requerir un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.

El efecto del fluconazol en otros medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

El fluconazol es un inhibidor moderado de las isoenzimas 2C9 y 3A4 del citocromo P450 (CYP). El fluconazol también es un fuerte inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas / documentadas mencionadas a continuación, existe el riesgo de un aumento de la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 coadministrados con fluconazol. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar estas combinaciones y los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. El efecto inhibidor enzimático de fluconazol persiste de 4 a 5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol debido a la larga vida media de fluconazol.

Alfentanilo: durante el tratamiento concomitante con fluconazol (400 mg) y alfentanilo intravenoso (20 µg / kg) en voluntarios sanos, el alfentanilo AUC10 aumentó 2 veces, probablemente a través de la inhibición de CYP3A4. Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: el fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y la nortriptilina. La 5-nortriptilina y / o la amitriptilina S pueden medirse al inicio de la terapia combinada y después de una semana. La dosis de amitriptilina / nortriptilina debe ajustarse, si es necesario.

Anfotericina B: la administración concurrente de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos mostró los siguientes resultados: un pequeño efecto antifúngico aditivo en la infección sistémica con *C. albicans*, ninguna interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans* y antagonismo de los dos medicamentos en infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce la importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios.

Anticoagulantes: en la experiencia postcomercialización, al igual que con otros antifúngicos azólicos, se han informado eventos hemorrágicos (hematomas, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), en asociación con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol simultáneamente con warfarina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol y warfarina, el tiempo de protrombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a una inhibición del metabolismo de la warfarina a través de CYP2C9. En pacientes que reciben anticoagulantes de tipo cumarina o indanediona simultáneamente con fluconazol, se debe controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

Benzodiazepinas (acción corta), es decir, midazolam, triazolam: después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y los efectos psicomotores. La ingesta concomitante de fluconazol 200 mg y midazolam 7,5 mg por vía oral aumentó el AUC y la vida media de midazolam 3,7 veces y 2,2 veces, respectivamente. Fluconazol 200 mg diarios administrados simultáneamente con triazolam 0.25 mg por vía oral aumentaron el AUC y la vida media de triazolam 4.4 veces y 2.3 veces, respectivamente. Se han observado efectos potenciados y prolongados del triazolam en el tratamiento concomitante con fluconazol. Si la terapia concomitante con benzodiazepinas es necesaria en pacientes tratados con fluconazol, se debe considerar disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

Carbamazepina: el fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento de la carbamazepina sérica del 30%. Existe el riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. El ajuste de la dosis de carbamazepina puede ser necesario dependiendo de las medidas de concentración / efecto.

Bloqueadores de los canales de calcio: ciertos antagonistas de los canales de calcio (nifedipina, isradipina, amlodipina, verapamilo y felodipina) 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 eventos adversos.

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

Ciclofosfamida: la terapia de combinación con ciclofosfamida y fluconazol produce un aumento de la bilirrubina y la creatinina séricas. La combinación se puede usar teniendo en cuenta el riesgo de aumento de la bilirrubina sérica y la creatinina sérica.

Fentanilo: se informó un caso fatal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción de fentanilo fluconazol. Además, se demostró en voluntarios sanos que el fluconazol retrasó significativamente la eliminación del fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede provocar depresión respiratoria. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario ajustar la dosis de fentanilo.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando el fluconazol se coadministra con inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como fluvastatina. Si es necesaria una terapia concomitante, se debe observar al paciente para detectar síntomas de miopatía y rabdomiólisis y se debe controlar la creatina quinasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa deben suspenderse si se observa un marcado aumento en la creatina quinasa o si se diagnostica o sospecha miopatía / rabdomiólisis.

Olaparib: los inhibidores moderados de CYP3A4 como el fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de olaparib; No se recomienda el uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg dos veces al día.

Inmunosupresores (es decir, ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):

Ciclosporina: el fluconazol aumenta significativamente la concentración y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol 200 mg diarios y ciclosporina (2,7 mg / kg / día) hubo un aumento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede usarse reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

Everolimus: aunque no se estudió in vivo o in vitro, el fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición de CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus presumiblemente al inhibir el metabolismo de sirolimus a través de CYP3A4 y glicoproteína P. Esta combinación se puede usar con un ajuste de dosis de sirolimus dependiendo de las medidas de efecto / concentración.

Tacrolimus: 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 se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando se administra tacrolimus por vía intravenosa. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. La dosis de tacrolimus administrado por vía oral debe disminuirse dependiendo de la concentración de tacrolimus.

Losartán: el fluconazol inhibe el metabolismo de losartán a su metabolito activo (E-3174), que es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II que ocurre durante el tratamiento con losartán. Los pacientes deben tener su presión arterial monitoreada continuamente.

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

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la C_{max} y el AUC del flurbiprofeno se incrementaron en un 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con fluconazol en comparación con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la C_{max} y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S - (+) - ibuprofeno] se incrementaron en un 15% y 82%, respectivamente, cuando se administró fluconazol junto con ibuprofeno racémico (400 mg) en comparación con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se estudió específicamente, el fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINE que son metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda la monitorización frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionada con los AINE. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de AINE.

Fenitoína: el fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. La administración repetida concomitante de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína por vía intravenosa provocó un aumento de la fenitoína AUC₂₄ en un 75% y C_{min} en un 128%. Con la administración conjunta, se deben controlar los niveles de concentración de fenitoína en suero para evitar la toxicidad de la fenitoína.

Prednisona: Hubo un informe de caso de que un paciente trasplantado de hígado tratado con prednisona desarrolló insuficiencia aguda de la corteza suprarrenal cuando se suspendió una terapia de tres meses con fluconazol. La interrupción de fluconazol presumiblemente causó una mayor actividad de CYP3A4 que condujo a un mayor metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspende el fluconazol.

Rifabutina: el fluconazol aumenta las concentraciones séricas de rifabutina, lo que aumenta el AUC de la rifabutina hasta en un 80%. Ha habido informes de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. En la terapia combinada, deben tenerse en cuenta los síntomas de toxicidad por rifabutina.

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la C_{máx} de saquinavir con aproximadamente 50% y 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por CYP3A4 y la inhibición de la glicoproteína P. La interacción con saquinavir / ritonavir no se ha estudiado y podría ser más marcada. Puede ser necesario ajustar la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que el fluconazol prolonga la vida media en suero de las sulfonilureas orales administradas concomitantemente (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda la monitorización frecuente de la glucosa en sangre y la reducción adecuada de la dosis de sulfonilurea durante la administración conjunta.

Teofilina: en un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días resultó en una disminución del 18% en la tasa media de depuración plasmática de teofilina. Los pacientes que reciben dosis altas de teofilina o que tienen un mayor riesgo de toxicidad por teofilina deben ser observados para detectar signos de toxicidad de teofilina mientras reciben fluconazol. La terapia debe modificarse si se desarrollan signos de toxicidad.

Tofacitinib: la exposición a tofacitinib aumenta cuando tofacitinib se administra de forma conjunta con medicamentos que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición fuerte de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol). Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día cuando se combina con estos medicamentos.

Alcaloides de la vinca: aunque no se estudió, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y provocar neurotoxicidad, que posiblemente se deba a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

Vitamina A: según un informe de caso en un paciente que recibió terapia combinada con ácido retinoide todo trans (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se desarrollaron efectos indeseables relacionados con el SNC en forma de pseudotumor cerebral, que desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Se puede utilizar esta combinación, pero se debe tener en cuenta la incidencia de efectos indeseables relacionados con el SNC.

Voriconazol (inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): Administración conjunta de voriconazol oral (400 mg Q12h por 1 día, luego 200 mg Q12h por 2.5 días) y fluconazol oral (400 mg el día 1, luego 200 mg Q24h por 4 días) a 8 sujetos varones sanos resultaron en un aumento en la C_{máx} y AUC_T de voriconazol en un promedio de 57%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

(IC 90%: 20%, 107%) y 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. No se ha establecido la dosis reducida y / o la frecuencia de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda monitorear los eventos adversos asociados con voriconazol si se usa voriconazol secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: el fluconazol aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de zidovudina en un 84% y un 74%, respectivamente, debido a un aprox. Disminución del 45% en el aclaramiento oral de zidovudina. La vida media de zidovudina también se prolongó en aproximadamente un 128% después de la terapia de combinación con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados por el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosis de zidovudina.

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

Anticonceptivos orales: se han realizado dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado utilizando dosis múltiples de fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre el nivel hormonal en el estudio de 50 mg de fluconazol, mientras que a 200 mg diarios, las AUC de etinilestradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. Por lo tanto, el uso de dosis múltiples de fluconazol a estas dosis es poco probable que tenga un efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Ivacaftor: la administración conjunta con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), aumentó la exposición al ivacaftor en 3 veces y la exposición al hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1.9 veces. Se recomienda una reducción de la dosis de ivacaftor a 150 mg una vez al día para pacientes que toman inhibidores moderados concomitantes de CYP3A, como fluconazol y eritromicina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

Ha habido informes de múltiples anomalías congénitas (incluyendo braquicefalia, displasia de orejas, fontanela anterior gigante, arqueamiento femoral y sinostosis radiohumeral) en bebés cuyas madres fueron tratadas durante al menos tres meses o más con dosis altas (400-800 mg / día) de fluconazol para la coccidioidomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no está clara.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no deben usarse en el embarazo a menos que sea claramente necesario.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

Fluconazol en dosis altas y / o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo, excepto para infecciones potencialmente mortales.

Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna para alcanzar concentraciones **menores similares a** las del plasma (ver sección 5.2). La lactancia puede mantenerse después de una dosis única de **200 450** mg de fluconazol **o menor**. No se recomienda amamantar después de un uso repetido o después de dosis altas de fluconazol. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de que Fluconazol y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado con Fluconazol o de la condición materna subyacente.

Fertilidad

El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS.

No se han realizado estudios sobre los efectos del fluconazol sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de mareos o convulsiones mientras toman Fluconazol y se les debe aconsejar que no conduzcan ni manejen máquinas si se produce alguno de estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (> 1/10) son dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre y erupción cutánea.

Las siguientes reacciones adversas se han observado e informado durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes (≥1 / 10); común (≥1 / 100 a <1/10); poco frecuente (≥1 / 1,000 a <1/100); raro (≥1 / 10,000 a <1 / 1,000); muy raro (<1 / 10,000); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Común	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	
Trastornos del Sistema inmune			Anafilaxia	
Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, hipocalemia	
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Convulsiones, parestesia, mareos,	Temblores	

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

		<u>trastornos del gusto</u>		
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		<u>Vértigo</u>		
<u>Trastornos cardíacos</u>			<u>Torsades de Points, prolongación del intervalo QT</u>	
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas</u>	<u>Constipación, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal</u>		
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>Disminución de alanin transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea</u>	<u>Colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina</u>	<u>Falla hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular</u>	
<u>Piel y tejidos subcutáneos</u>	<u>Erupción</u>	<u>Erupción medicamentosa*, urticaria, prurito, aumento de sudoración</u>	<u>Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia</u>	<u>Reacción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>		<u>Mialgia</u>		
<u>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</u>		<u>Fatiga, malestar, astenia, fiebre</u>		

*Incluyendo Exantema fijo medicamentoso

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio registradas durante los ensayos clínicos pediátricos son comparables a las observadas en adultos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Tiña de la cabeza

Fluconazol se ha estudiado para el tratamiento de la tiña de la cabeza en niños. Se demostró que no era superior a la griseofulvina y la tasa de éxito general fue inferior al 20%. Por lo tanto, el fluconazol no debe usarse para la tiña de la cabeza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

Criptococosis

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de la criptococosis de otros sitios (por ejemplo, criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosificación.

Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas como la paracoccidioidomicosis, la esporotricosis linfocutánea y la histoplasmosis es limitada, lo que impide recomendaciones de dosificación específicas.

Sistema renal

El fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia Adrenal suprarrenal

Se sabe que el ketoconazol causa insuficiencia suprarrenal, y esto también podría, aunque rara vez se observa, ser aplicable al fluconazol.
Insuficiencia suprarrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona, ver interacciones de fluconazol.

Sistema hepatobiliar

El fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción hepática.

El fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluidas muertes, principalmente en pacientes con afecciones médicas subyacentes graves. En casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol, no se ha observado una relación obvia con la dosis diaria total, la duración de la terapia, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad por fluconazol generalmente ha sido reversible al suspender el tratamiento.

Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante la terapia con fluconazol deben ser monitoreados estrechamente para detectar el desarrollo de una lesión hepática más grave.

Se debe informar al paciente sobre los síntomas que sugieren un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náuseas persistentes, vómitos e ictericia). El tratamiento con fluconazol debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe consultar a un médico.

Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluido el fluconazol, se han asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. El fluconazol provoca la prolongación del intervalo QT mediante la inhibición de la corriente del canal rectificador de potasio. La prolongación del intervalo QT causada por otros medicamentos (como la amiodarona) puede amplificarse mediante la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, ha habido casos muy raros de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo de confusión, como enfermedad cardíaca estructural, anomalías electrolíticas y tratamiento concomitante

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

que pueden haber contribuido. Los pacientes con hipocalcemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un mayor riesgo de aparición de arritmias ventriculares y torsades de pointes potencialmente mortales.

El fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con afecciones potencialmente proarrítmicas. La administración conjunta de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 están contraindicados.

Halofantrina

Se ha demostrado que la halofantrina prolonga el intervalo QTc a la dosis terapéutica recomendada y es un sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina.

Reacciones dermatológicas

Los pacientes rara vez han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA son más propensos al desarrollo de reacciones cutáneas graves a muchos medicamentos. Si se desarrolla una erupción cutánea, que se considera atribuible al fluconazol, en un paciente tratado por una infección micótica superficial, se debe suspender el tratamiento adicional con este medicamento. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas / sistémicas desarrollan erupciones cutáneas, deben ser monitoreados de cerca, y el fluconazol se debe suspender si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros se ha notificado anafilaxia.

Citocromo P450

El fluconazol es un inhibidor moderado de CYP2C9 y CYP3A4. El fluconazol también es un fuerte inhibidor de CYP2C19. Los pacientes tratados con fluconazol que reciben tratamiento concomitante con medicamentos con una ventana terapéutica estrecha metabolizada a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, deben ser monitoreados.

Terfenadina

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

Excipientes

Este medicamento contiene 177/354/708 mg de sodio por 50/100/200 ml, equivalente a 8.85 / 17.7 / 35.4% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

SOBREDOSIS

Ha habido informes de sobredosis con fluconazol. La alucinación y el comportamiento paranoico se han reportado concomitantemente.

En caso de sobredosis, el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico si es necesario) puede ser adecuado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

El fluconazol se excreta principalmente en la orina; La diuresis de volumen forzado probablemente aumentaría la tasa de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

Los efectos en estudios no clínicos se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

Carcinogénesis

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses a dosis de 2.5, 5 o 10 mg / kg / día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg / kg / día tuvieron una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis

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

Toxicidad reproductiva

El fluconazol no afectó la fertilidad de las ratas macho o hembra tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg / kg o con dosis parenterales de 5, 25 o 75 mg / kg.

No hubo efectos fetales a 5 o 10 mg / kg; Se observaron aumentos en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retrasos en la osificación a 25 y 50 mg / kg y dosis más altas. A dosis que oscilaban entre 80 mg / kg y 320 mg / kg, se aumentó la embriotalidad en ratas y las anomalías fetales incluyeron costillas onduladas, paladar hendido y osificación craneofacial anormal. El inicio del parto se retrasó ligeramente a 20 mg / kg por vía oral y se observó distocia y prolongación del parto en algunas madres a 20 mg / kg y 40 mg / kg por vía intravenosa. Las alteraciones en el parto se reflejaron en un ligero aumento en el número de cachorros nacidos muertos y una disminución de la supervivencia neonatal a estos niveles de dosis. Estos efectos sobre el parto son compatibles con la propiedad de reducción de estrógenos específica de la especie producida por altas dosis de fluconazol. Tal cambio hormonal no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección 5.1).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

Vía de administración: Intravenosa

Fluconazol intravenoso debe ser administrado a una velocidad máxima de 200 mg / hora, por infusión continua.

No es necesario modificar la dosis diaria de fluconazol cuando se cambie un paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa.

La dosis de fluconazol y la duración del tratamiento deberán basarse en el tipo y la gravedad de la infección micótica y la respuesta individual de cada paciente a la terapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

El tratamiento de las infecciones que requieran dosis múltiples se debe continuar hasta que los parámetros clínicos y los resultados de los análisis de laboratorio indiquen que la infección micótica activa ya ha declinado. Los pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que sufran de meningitis criptocócica ó candidiasis orofaríngea recurrente requieren de terapia de mantención para evitar las recaídas. Los pacientes sometidos a transplante de médula ósea, en los cuales se anticipe granulocitopenia grave, deberán comenzar con una terapia profiláctica varios días antes que aparezca la neutropenia y deberán continuar el tratamiento por siete días después que el recuento de neutrófilos sea mayor a 1000 células por mm3. Los adultos con insuficiencia renal requieren de un ajuste de la dosis de la siguiente forma:

Clearance Creatinina (mL/min) / (mL/seg)	Porcentaje de la dosis recomendada
>50 / 0,83	100 %
11 – 50 / 0,18 – 0,83	50%
Pacientes hemodializados	100% después de cada diálisis

En los días de diálisis, la dosis de fluconazol debe ser administrada después que la hemodiálisis se ha realizado, ya que una diálisis de 3 horas reducirá la concentración plasmática de fluconazol en un 50% aproximadamente.

Dosis usual en adultos y adolescentes:

Candidiasis: (profilaxis)

Intravenosa, 400 mg una vez al día

Candidiasis diseminada:

Intravenosa: 400 mg el primer día, seguida por 200 mg diarios una vez al día por lo menos durante 4 semanas y por lo menos dos semanas después de la remisión de los síntomas.

Candidiasis esofágica:

Intravenosa: 200 mg el primer día, seguido de 100 mg una vez al día durante tres semanas y por lo menos dos semanas después de la remisión de los síntomas. Dosis de hasta 400 mg una vez al día pueden ser usados dependiendo de la respuesta clínica.

Candidiasis orofaríngea:

Intravenosa, 200 mg el primer día, luego 100 mg una vez al día por al menos dos semanas

Meningitis criptocócica (tratamiento)

Intravenosa 400 mg una vez al día hasta que haya una respuesta clínica clara, luego de 200 a 400 mg una vez al día durante al menos 10 a 12 semanas después que el cultivo del líquido cerebro espinal sea negativo. El paciente debe cambiar a terapia oral cuando esta vía pueda ser utilizada.

Nota: algunos médicos prefieren una dosis de ataque de 400 mg dos veces al día, durante dos días, luego 400 mg al día por al menos 10 a 12 semanas después que el cultivo del líquido cerebro espinal sea negativo.

Meningitis criptocócica (terapia de mantención para prevenir las recurrencias)

Intravenosa, 200 mg una vez al día

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLUCONAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/mL

Dosis pediátrica usual:

Candidiasis diseminada

Neonatos: Intravenosa, 6 mg/kg una vez al día. La dosis puede ser reducida a 3 mg/kg una vez al día para neonatos con función renal disminuida

Nota: Algunos expertos recomiendan anfotericina B como el agente de primera línea para la Candidiasis sistémica con fluconazol como coadyuvante a menos que la anfotericina B esté contraindicada. Aún cuando se ha utilizado fluconazol oral en el tratamiento de la Candidiasis sistémica, se debiera preferir fluconazol intravenoso, especialmente durante el inicio del tratamiento.

Candidiasis, esofágica

Infantes y niños de 6 meses de edad ó mayores: Intravenoso 3 mg/ kg de peso una vez al día por lo menos durante tres semanas y por lo menos dos semanas después de la desaparición de los síntomas.

Infantes menores de seis meses de edad: La dosificación no ha sido establecida.

Candidiasis orofaríngea:

Infantes y niños de 6 meses de edad ó mayores: Intravenoso 3 mg/ kg de peso una vez al día por lo menos durante dos semanas.

Infantes menores de seis meses de edad: La dosificación no ha sido establecida.

Meningitis criptocócica: (tratamiento)

Infantes y niños de 6 meses de edad ó mayores: Intravenoso 6 a 12 mg/ kg de peso una vez al día por lo menos durante diez a doce semanas después que el cultivo del líquido cerebro espinal sea negativo

Infantes menores de seis meses de edad: La dosificación no ha sido establecida.

Meningitis criptocócica: (terapia de mantención para prevenir recurrencias)

Infantes y niños de 6 meses de edad ó mayores: Intravenoso 6 mg/ kg de peso una vez al día.

Infantes menores de seis meses de edad: La dosificación no ha sido establecida.

Nota. En pacientes con infecciones agudas se debe utilizar una dosis de ataque igual a dos veces la dosis diaria, sin exceder 12 mg/ kg de peso, el primer día del tratamiento.

Límite de prescripción pediátrica: 600 mg / día

La formulación de fluconazol incluye solución de cloruro de sodio al 0.9%. Cada 100 mg (50 mL) contienen 7.5 mmol tanto de Na⁺ como de Cl⁻.

Puesto que fluconazol está disponible como una solución salina diluida, debe tomarse en cuenta este hecho para determinar la velocidad de la administración de la solución en aquellos pacientes que requieran restricción de sodio o de líquidos.

Presentación

~~2 mg /mL, envase de polietileno de baja densidad o bolsa de polipropileno Freeflex® de 400 mL.~~ **Agregar características de envase de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Almacenamiento

Mantener a no más de ~~30~~ **(agregar temperatura de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)**°C. No congelar.

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Fabricado y distribuido por:

LABORATORIO SANDERSON S.A. – UNA EMPRESA FRESENIUS KABI.

Carlos Fernández 244, Santiago - CHILE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL