**SPIROLAC 200**

Venta Bajo Receta Solución Inyectable

V.A.: Intravenosa

**FORMULA:**

Cada mL contiene:

Fluconazol ...........................................…2 mg.

Excipientes..............................................c.s.p.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Antifúngico.

**MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:**

Propiedades Farmacodinámicas

El Fluconazol es un agente antifúngico triazólico, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides fúngicas.

La administración oral e intravenosa de Fluconazol ha demostrado que tiene actividad en una variedad de modelos de

animales de infección por hongos.

Fue demostrada actividad contra las micosis oportunistas, como las infecciones causadas por Candida spp., incluyendo

la candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos; por Cryptococcus neoformans, incluyendo infecciones

intracraneales; Microsporum spp. y Trichophyton spp. El Fluconazol también se mostró activo en modelos animales de

micosis endémicas, incluyendo infecciones con Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis, incluyendo la infección

intracraneal y con Histoplasma capsulatum en animales normales e inmunodeprimidos. Se han notificado casos de

sobreinfección por otras especies de Candida, no C. albicans, que a menudo no son susceptibles a Fluconazol (por

ejemplo, Candida krusei). Estos casos pueden requerir terapia antifúngica alternativa.

El Fluconazol es altamente específico para las enzimas dependientes del citocromo fúngico P450. Una dosis diaria de 50

mg por Fluconazol hasta 28 días no ha demostrado afectar las concentraciones plasmáticas de testosterona en los hombres

o concentraciones de esteroides en las mujeres en edad fértil. El Fluconazol en dosis de 200 a 400 mg al día clínicamente

no afecta los niveles de esteroides-endógenos o la respuesta estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH)

en voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que el Fluconazol en una sola dosis o de

múltiples dosis de 50 mg no afectó el metabolismo de los mismos.

**Farmacocinética**

Las propiedades farmacocinéticas de Fluconazol son similares después de la administración vía intravenosa y oral.

Después de la administración oral, el Fluconazol se absorbe bien y los niveles plasmáticos o de biodisponibilidad sistémica

son más de 90% de los niveles obtenidos después de la administración intravenosa. La absorción oral no se ve afectada por

la ingestión concomitante de alimentos. En condiciones de ayuno, los picos de concentraciones plasmáticas se producen

entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis, la vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 30 horas.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Después de 4-5 días con dosis diarias, se alcanzan 90% los

niveles de equilibrio (constante estado).

La administración de una dosis de carga (el primer día), equivalente al doble de los niveles habituales de plasma diario,

alcanza alrededor del 90% de los niveles de equilibrio (estado de equilibrio) en el segundo día. El volumen aparente de

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

El Fluconazol tiene buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Niveles de Fluconazol en saliva y esputo

son similares a los niveles plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica, los niveles de Fluconazol en fluidos son de

aproximadamente 80% alrededor del plasma correspondiente.

Altas concentraciones de Fluconazol en la piel, por encima de los concentraciones séricas, se obtuvieron en el estrato

córneo, la dermis, epidermis y sudor ecrino.

El Fluconazol se acumula en el estrato córneo. Durante el tratamiento con dosis única diaria de 50 mg, la concentración de

Fluconazol después de 12 días fue de 73 mcg/g y 7 días después del final del tratamiento la concentración fue 5,8 mcg/g.

Tratamientos con dosis semanales de 150 mg, la concentración de Fluconazol en estrato córneo en el día 7 fue de 23,4

mcg/g y 7 días después de la segunda dosis, la concentración fue todavía 7,1 mcg/g.

La concentración de Fluconazol en las uñas después de 4 meses de dosis semanales de 150 mg fue de 4,05 mcg/g en

uñas sanas y 1.8 mcg/g en uñas infectadas y el Fluconazol fue aún detectable en las muestras seis meses después del

final del tratamiento.

La principal vía de excreción es la renal, con aproximadamente 80% de la dosis que se encuentra en la orina como fármaco

inalterado. El aclaramiento de Fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos

circulantes.

La larga vida media de eliminación plasmática sirve de soporte para el tratamiento de dosis única para la candidiasis

vaginal en dosis única y diaria o semanal para otras indicaciones

**Farmacocinética en niños**

Los siguientes datos farmacocinéticos fueron reportados en los niños:

\* Referente al último día

En los recién nacidos prematuros (alrededor de 28 semanas), una dosis intravenosa de 6 mg/kg de Fluconazol se

administró cada 3 días para un máximo de 5 dosis, mientras que el recién nacido prematuro se encontraba en la unidad

de cuidados intensivos. La vida media promedio fue de 74 horas (desde 44 - 185) en el día 1, disminuyendo con el tiempo

a un promedio de vida media de 53 horas (rango: 30-131) en el día 7 y 47 horas (rango 27-68) el día 13.

El área bajo la curva (en mcg.h / mLl) fue 271 (rango 173-385) en el día 1, aumentando con el tiempo a un promedio de

490 (Rango 292- 734) en el séptimo día y cayó a un promedio de 360 (rango 167-566) a los 13 días.

El volumen de distribución fue de 1.183 mL/kg (rango de 1070 a 1470) en el primer día, aumentando el tiempo a un

promedio de 1.184 mL/kg (rango 510-2130) en el día 7 y 1328 mL/kg (que van desde 1040 hasta 1680) el día 13.

**Farmacocinética en ancianos**

Un estudio farmacocinético se llevó a cabo en 22 sujetos de 65 años de edad o más, recibiendo una dosis oral única de 50

mg de Fluconazol. Diez de estos pacientes recibieron diuréticos concomitantes. La Cmax fue de 1,54 mcg/mL y se produjo

a las 1,3 horas después de la administración. La AUC media fue de 76,4 ± 20,3 mcg.h/mL y la vida media terminal fue

de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos reportados en

jóvenes, varones voluntarios sanos normales.

La coadministración de diuréticos no alteran significativamente el AUC o Cmax. Además, el aclaramiento de creatinina (74

mL/min), el porcentaje de fármaco se recuperó inalterado en la orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal de Fluconazol

estimado (0.124 mL/min/kg) para los individuos ancianos fueron generalmente menor que los encontrados en los

jóvenes voluntarios. Por lo tanto, el cambio de la disposición de Fluconazol en ancianos parece estar relacionado con la

reducción de la función renal característica de este grupo. Una vida media comparativa de eliminación terminal frente

a la depuración de creatinina de cada individuo, en comparación con la curva esperada de vida media - aclaramiento de

creatinina derivado de individuos normales e individuos con variación en el grado de insuficiencia renal, indicaron que

21 de 22 sujetos cayeron dentro de la curva predicha de vida media - aclaramiento de creatinina (límite de confianza del

95%). Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que valores más altos para los parámetros farmacocinéticos

observados en pacientes de edad avanzada, comparados con voluntarios jóvenes normales de sexo masculino, son debido

a la disminución de la función renal que se espera en los ancianos.

**Datos preclínicos**

**Carcinogénesis**

El Fluconazol no mostró evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones tratados durante 24 meses con dosis orales de

2,5; 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 - 7 veces mayor que la dosis recomendada para seres humanos). Las ratas

macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día mostró un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares.

**Mutagénesis**

El Fluconazol, con o sin activación metabólica, fué negativo en las pruebas de mutagenicidad en 4 cepas de Salmonella

typhimurium y linfoma L5178Y cepa de ratas. Estudios citogenéticos in vivo (células de médula ósea de murinos, seguido

por administración via oral de Fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a 1000 mcg/mL de Fluconazol) no

mostró evidencia de mutaciones cromosómicas.

Alteraciones en Fertilidad

El Fluconazol no afecta la fertilidad de hombres o mujeres tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg/kg o

dosis parenteral de 5, 25 o 75 mg/kg, aunque el inicio del parto ha sido ligeramente retrasado con dosis orales de 20 mg/

kg. En un estudio en ratas por vía intravenosa y perinatales de 5, 20 y 40 mg/kg se observaron distocia y parto prolongado

en algunas hembras a una dosis de 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces mayor que la dosis recomendada para los

seres humanos) y 40 mg/kg, pero no a 5 mg/kg, los trastornos de parto se reflejaron por un ligero aumento en el número

de crías nacidas muertas y redujeron la supervivencia neonatal en estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en las

ratas fueron consistentes con la propiedad específica de la especie de la disminución de estrógeno producido por altas

dosis de Fluconazol. Este cambio hormonal no se observó en las mujeres tratadas con Fluconazol.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

El tratamiento puede iniciarse antes de que se conozcan los resultados de las pruebas de cultivo u otras pruebas de

laboratorio. Sin embargo, mientras que estos resultados estén disponibles, el tratamiento antiinfeccioso debe ajustarse

en consecuencia.

**El Fluconazol está indicado para el tratamiento de las siguientes condiciones:**

1. Criptococosis, incluyendo meningitis criptocócica e infecciones en otras ubicaciones, por ejemplo, pulmonares y

cutáneas. Pueden ser tratados pacientes sanos y pacientes portadores de VIH, en trasplantes de órganos u otras causas de

inmunosupresión. El Fluconazol se puede utilizar como una terapia para prevenir la recaída de la enfermedad criptocócica

en pacientes portadores del virus del VIH.

2. La candidiasis sistémica, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección invasiva

por Cándida, como infecciones del peritoneo, endocardio, ojos, tratamientos pulmonares y urinarios. Pueden ser

tratados los pacientes con neoplasias, pacientes en unidades de cuidados intensivos, los pacientes que reciben terapia

inmunosupresora o citotóxica u otros factores que predisponen a infecciones por Cándida.

3. La candidiasis mucosa, incluyendo la orofaringea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasivas, candidiasis,

candidiasis mucocutánea y la candidiasis oral atrófica crónica (lesiones orales asociados con prótesis). Pueden ser tratados

pacientes sanos y pacientes con función inmunocomprometida. Prevención de la recurrencia de candidiasis orofaríngea

en pacientes con VIH.

4. Prevención de las infecciones fúngicas en pacientes con enfermedades malignas y que están predispuestos a tales

infecciones debido a la quimioterapia citotóxica o radioterapia.

**POSOLOGIA:**

El Fluconazol debe ser administrado por infusión intravenosa.

La solución inyectable para infusión intravenosa presentada en bolsas de plástico deben ser administradas a una velocidad

que no exceda de 10 mL/min. La elección de la vía de administración depende del estado clínico del paciente.

El Fluconazol es una solución preparada de cloruro de sodio al 0.9%, cada 200 mg (100 mL de solución) contiene 15 mmol

de Na + y Cl-.

Una vez que el Fluconazol está disponible como solución diluida, la velocidad de administración de infusión debe ser

considerada en los pacientes que requieren la restricción de sodio o líquidos.

**El Fluconazol es compatible con la administración de los siguientes fluidos:**

- Glucosa 20%;

- Solución de Ringer;

- Solución de Hartmann;

- Cloruro de potasio en glucosa;

- Bicarbonato de sodio 4,2%;

- Aminofusina;

- Solución salina.

Cada mL de solución inyectable contiene 2 mg de Fluconazol.

La dosis diaria de Fluconazol debe basarse en la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. La terapia con Fluconazol

en los casos de infecciones que el tratamiento requiere dosis múltiples deberá mantenerse en tanto parámetros clínicos

o pruebas de laboratorio indiquen la infección fúngica activa para su control. Un período inadecuado de tratamiento

puede llevar a la recurrencia de la infección activa. Pacientes portadores del VIH y meningitis criptocócica o candidiasis

orofaríngea recurrente generalmente requieren terapia de mantenimiento para prevención de las recurrencias.

La dosis de Fluconazol utilizada para la profilaxis debe ajustarse de acuerdo con el grado de neutropenia. El ajuste de dosis

debe ser necesariamente establecido por el médico, teniendo en cuenta el grado de neutropenia.

**Uso de Adultos:**

1. Para la meningitis criptocócica e infecciones criptocócicas en otros lugares, la dosis habitual es de 400 mg en el primer

día seguido de 200 a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento en infecciones criptocócicas depende de la

respuesta clínica y micológica, pero para el tratamiento de meningitis criptocócica es al menos 6-8 semanas.

2. Para la prevención de la meningitis criptocócica recurrente en pacientes con el virus del VIH, después de que el paciente

reciba la terapia primaria completa, se puede administrar Fluconazol diariamente en dosis de 200 mg de forma indefinida.

3. Para la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones invasivas por Candida, la dosis habitual es de 400 mg el

primer día, seguido de 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse hasta 400 mg al

día. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.

4. Para la candidiasis orofaríngea, la dosis habitual es de 50 a 100 mg una vez al día durante 7 a 14 días. Cuando sea

necesario, el tratamiento se puede continuar por más tiempo en pacientes con la función inmune gravemente

comprometida. Para la candidiasis oral atrófica asociado con dentadura postiza, la dosis habitual es de 50 mg una vez al

día durante 14 días, se administran simultáneamente las medidas antisépticas locales para dentaduras.

Para otras infecciones mucosas por Cándida (excepto para la candidiasis vaginal), por ejemplo, esofagitis, infecciones

broncopulmonares no invasivas, candidiasis mucocutánea y Candiduria, la dosis efectiva usual es de 50 a 100 mg al día

administrado durante 14 a 30 días.

Para la prevención de la recurrencia de la candidiasis orofaríngea en pacientes con VIH, después de que el paciente

termine la terapia primaria, el Fluconazol puede administrarse como una dosis única semanal de 150 mg.

5. La dosis recomendada de Fluconazol para prevención de la candidiasis es de 50 a 400 mg una vez al día con base en

el riesgo del paciente de desarrollar una infección fúngica. Para los pacientes con alto riesgo de infección sistémica, por

ejemplo, los pacientes que presentan neutropenia profunda y prolongada, la dosis recomendada es de 400 mg una vez

al día. La administración debe comenzar unos días antes del inicio estimado de neutropenia y continuar durante 7 días

después que los neutrófilos lleguen a alcanzar valores superiores a 1000 células/mm3.

**Uso en niños:**

Al igual que las infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica.

La dosis máxima diaria para los adultos no debe superarse en los niños. El Fluconazol se debe administrar como una sola

dosis diaria.

La dosis recomendada de Fluconazol para la candidiasis mucosa es de 3 mg/kg al día. Una dosis de carga de 6 mg/kg puede

ser utilizado en el primer día para lograr niveles de estado estacionario más rápidamente.

Para el tratamiento de la candidiasis e infecciones sistémica criptocócicas, la dosis recomendada es de 6-12 mg/kg/ día,

dependiendo de la gravedad de la infección.

Por la abolición de la recaída de la meningitis meningocócica en niños portadores del virus VIH, la dosis recomendada de

Fluconazol es de 6 mg/kg una vez al día.

Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como

consecuencia de la neutropenia después la quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3-12 mg/kg/ día,

dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida.

**Uso en niños con 4 semanas de edad o menos**L**:** os neonatos excretan el Fluconazol lentamente. En las primeras semanas

de vida, la misma dosis en mg/kg recomendados para niños mayores puede ser adoptado, pero administrado cada 72

horas. Durante la tercera y cuarta semana de vida, la misma dosis debe administrarse cada 48 horas.

**Uso en ancianos:**

Cuando no hay evidencia de insuficiencia renal, debe adoptarse la dosis estándar recomendada. En pacientes con

insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior o igual a 50 mL/min), la dosis debe ajustarse como se describe

a continuación.

**Uso en pacientes con insuficiencia renal**

El Fluconazol se excreta principalmente inalterada en la orina. En pacientes con insuficiencia renal (incluyendo niños) que

utilizan múltiples dosis de Fluconazol, se debe tomar una dosis inicial de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis inicial, la

dosis diaria (según la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

**Instrucciones de uso y manipulación:**

Para abrir el envase

Romper el sello del sobre (embalaje exterior) y quitar el plástico. Los envases de plástico se pueden presentar un poco

opacos debido a la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Esto es normal y no afecta a la solución

de calidad y seguridad. La opacidad disminuirá gradualmente. Después de retirar la bolsa de plástico, verifique que no

haya fugas y sostenga firmemente por unos minutos. Si hay fugas, la solución debe ser desechada, pues puede haber una

esterilidad comprometida.

No agregar medicación suplementaria simultáneamente.

**Preparación para administración:**

- Suspender la bolsa de plástico por el orificio de soporte y fijar el soporte;

- Retire el catéter de protección de salida de plástico;

- Conecte la cubierta de plástico equipo.

**CONTRAINDICACIONES:**

El Fluconazol está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a la droga, los compuestos azólicos o a cualquier

componente de la fórmula. La administración concomitante con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben

dosis múltiple de Fluconazol (400 mg al día) o más, sobre la base de un estudio de interacción con múltiples dosis.

La coadministración de otros fármacos que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por las enzimas CYP3A4,

tales como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicado en los pacientes que recibieron

Fluconazol (ver Precauciones y Advertencias).

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

El Fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

El Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muertes, principalmente en

pacientes con enfermedad subyacente grave. En los casos de hepatotoxicidad asociada con Fluconazol, no se observó

ninguna relación con la dosis total diaria, durante el tratamiento, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad

causada por Fluconazol ha sido generalmente reversible en la interrupción del tratamiento. Los pacientes con alteraciones

de las pruebas de la función hepática durante el tratamiento con Fluconazol deben ser monitoreados para el desarrollo

de daño hepático más grave. El Fluconazol deberá interrumpirse si aparecen signos clínicos o síntomas relacionados con

el desarrollo de daño hepático que se puede atribuir a Fluconazol.

Algunos pacientes raramente tienden a desarrollar reacciones cutáneas exfoliativas durante el tratamiento con Fluconazol

como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con VIH son más predispuestos a

desarrollar reacciones cutáneas severas a diversos fármacos. Si los pacientes bajo tratamiento de las infecciones fúngicas

superficiales desarrollan una erupción que se considera atribuible a Fluconazol, el medicamento debe interrumpirse y

la terapia posterior con este agente debe ser descartado. Los pacientes con infecciones fúngicas sistémicas / invasivas

que desarrollaron erupción deben ser controlados, y el Fluconazol se debe suspender si ocurren lesiones de tipo eritema

multiforme o ampollar.

El Fluconazol coadministrado a dosis inferiores a 400 mg al día con terfenadina deben ser monitoreados cuidadosamente

(ver Contraindicaciones e Interacciones con Medicamentos).

En casos poco frecuentes, al igual que con otros azólicos, la anafilaxia se ha reportado con el uso de Fluconazol.

Algunos azólicos, incluyendo Fluconazol, se han asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Durante el periodo post-comercialización, se han dado casos muy raros de prolongación del intervalo QT y torsades de

pointes en pacientes que reciben Fluconazol.

Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo concomitantes que pueden

haber contribuido a la ocurrencia de estos eventos, como la enfermedad cardíaca estructural, alteraciones electrolíticas

y el uso de medicación concomitante.

El Fluconazol se debe administrar con precaución a los pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicos. El

Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver Posología).

El Fluconazol es un potente inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Los pacientes tratados

con Fluconazol que son tratados concomitantemente con medicamentos con un margen terapéutico estrecho que

son metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 deben ser controlados (ver Contraindicaciones e Interacciones con

Medicamentos).

**Uso durante el embarazo**

Los datos de varios cientos de mujeres embarazadas tratadas con dosis de menos de 200 mg/día de Fluconazol

administrada como una sola dosis o dosis repetidas en el primer trimestre, no muestran efectos adversos en el feto.

Hay informes de múltiples anomalías congénitas en niños cuyas madres fueron tratadas por coccidioidomicosis con dosis

altas (400-800 mg/día) de Fluconazol durante 3 meses o más. Los vínculos entre el uso de Fluconazol y estos eventos

no está definido. Efectos fetales adversos se observaron en animales sólo a dosis elevadas asociadas con la toxicidad

materna.

No hubo efectos sobre el feto a dosis de 5 o 10 mg/kg. Aumento de variantes anatómicas (costillas supernumerarias, la

expansión de pelvis renal) y retraso de la osificación en el feto se observaron a dosis de 25 y 50 mg/kg o dosis más altas.

Con dosis que van de 80mg/kg (aproximadamente de 20 a 60 veces la dosis recomendada en humanos) en 320 mg/kg

se incrementó embrioletalidad en ratas y anomalías fetales incluidos ondulación costillar, paladar hendido y osificación

cráneo-facial anormal. Estos son efectos consistentes con inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y puede ser el

resultado de los efectos conocidos de la pérdida de estrógeno durante el embarazo y la organogénesis durante el parto.

Algunos informes publicados describen un patrón característico y raro de malformaciones congénitas entre los niños

cuyas madres recibieron dosis altas (400-800 mg/día) de Fluconazol para la mayor parte o la totalidad del primer trimestre

del embarazo. Las características observadas en estos niños incluyen: Braquicefalia, facies anormales, desarrollo anormal

del calvario, paladar hendido, inclinación del fémur, costillas y huesos largos y finos, artrogriposis, y enfermedad cardíaca

congénita.

Su uso durante el embarazo debe ser evitado, excepto en pacientes con infecciones fúngicas graves o potencialmente

mortales y en el que los beneficios potenciales podrían superar los posibles riesgos para el feto.

SPIROLAC\_200\_BULA.indd 1 27/04/2016 09:43:28

**Uso en el embarazo:** Categoría de riesgo C.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientacion médica o del dentista cirujano.

**Uso durante la lactancia**

El Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares al plasma. Por lo tanto, su uso en madres

lactantes no es recomendada.

**Efectos sobre la capacidad de dirigir y operar maquinarías.**

Al conducir vehículos o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta que, ocasionalmente mareos o convulsiones pueden

ocurrir.

**Uso en ancianos, niños y otros grupos de riesgo**

**- Uso en ancianos:** La dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal (ver Posología).

**- Uso en niños:** Recomendaciones de verificación bajo (ver Posología).

**- Uso durante el embarazo y lactancia:** Su uso durante el embarazo debe ser evitado, excepto en pacientes con

infecciones fúngicas graves o potencialmente mortal y donde los beneficios potenciales pueden superar los posibles

riesgos para el feto. El uso en lactantes no es recomendado ya que el Fluconazol se encuentra en la leche materna (ver

Precauciones y Advertencias).

**- Uso en pacientes con insuficiencia renal :**(ver Posología).

**REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:**

El Fluconazol es generalmente bien tolerado.

En algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedades subyacentes graves, como portadores de los virus VIH

y el cáncer, se observaron alteraciones en la función renal y hematológica y alteraciones hepáticas (ver Precauciones y

Advertencias) durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparativos, pero la significancia clínica y relación con

el tratamiento es incierto.

Se han observado los siguientes efectos secundarios y durante el tratamiento con Fluconazol con las siguientes

frecuencias: Muy común (>1/10); común (>1/100 a <1/10); Inusual (>1/1000 a <1/100); rara (> 1/10.000 a <1 / 1.000);

muy rara (<1/10.000); desconocido (No puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Raras: Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

**Trastornos del sistema inmune:**

Raras: Anafilaxis, angioedema.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:**

Inusual: Hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hipokalemia.

**Trastornos psiquiátricos:**

Inusual: Insomnio, somnolencia.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Común: Cefaleas

Inusual: Convulsiones, mareos, parestesia, alteración del gusto.

Raras: Temblores.

**Trastornos auditivos y del laberinto:**

Inusual: Vértigo.

**Trastornos cardíacos:**

Raras: Torsade de pointes, prolongación del intervalo QT.

**Trastornos gastrointestinales:**

Común: Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos.

Inusual: Dispepsia, flatulencia, sequedad de boca.

**Trastornos hepatobiliares:**

Común: Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevado, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea.

Inusual: Colestasis, ictericia, aumento de la bilirrubina.

Raras: Toxicidad hepática, incluyendo casos raros de víctimas mortales, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular,

hepatitis, daño hepatocelular.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Común: Rash.

Inusual: Prurito, urticaria, aumento de la sudoración, erupción medicamentosa.

Raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda,

dermatitis exfoliativa, edema facial,alopecia.

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y huesos:**

Inusual: Mialgia.

**Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:**

Inusual: Fatiga, malestar general, astenia, fiebre.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:**

El uso concomitante con los siguientes fármacos está contraindicado:

**- Cisaprida:** Hay informes de eventos cardíacos incluyendo Torsades de pointes en pacientes a los que Fluconazol y

cisaprida eran coadministrados. Un estudio controlado encontró que 200 mg de Fluconazol una vez al día y 20 mg de

cisaprida cuatro veces al día llevaron a un aumento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y la prolongación

del intervalo QTc. El tratamiento concomitante con Fluconazol y cisaprida está contraindicado en los pacientes que

recibieron Fluconazol.

**- Terfenadina:** Estudios de interacción se realizaron debido a la aparición de arritmias cardíacas graves derivadas de la

concesión de Intervalo QTc en pacientes que reciben antifúngicos azólicos junto con terfenadina. Un estudio realizado en

la dosis diaria de 200 mg de Fluconazol no pudo demostrar una prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en la dosis

diaria de 400 mg y 800 mg Fluconazol demostraron que Fluconazol tomada en dosis de 400 mg o más por día aumentaron

significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toma de forma concomitante. El uso combinado de

Fluconazol en dosis de 400 mg o más está contraindicado con terfenadina. La coadministración de Fluconazol a dosis

inferiores a 400 mg al día con terfenadina debe ser monitorizada cuidadosamente.

**- Astemizol:** La administración concomitante de Fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol.

Los concentraciones aumentadas en plasma de astemizol puede conducir a la prolongación del intervalo QT y en raras

ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de Fluconazol y astemizol está contraindicado.

**- Pimozida:** Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de Fluconazol con pimozida

puede resultar en la inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de concentraciones plasmáticas de pimozida

puede conducir a un prolongado Intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración conjunta de

FluconazoI y pimozida está contraindicada.

**- Quinidina:** Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de Fluconazol con quinidina

puede resultar en inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con la prolongación del

intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de Fluconazol y quinidina está

contraindicada

**- Eritromicina:** El uso concomitante de Fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad

(rango QT prolongado, torsades de pointes) y muerte cardíaca súbita en consecuencia. Esta combinación debe evitarse.

**El uso concomitante con los siguientes medicamentos requiere precauciones y ajustes de la dosis:**

El efecto de otros fármacos sobre Fluconazol:

**- Hidroclorotiazida:** En un estudio de interacción farmacocinética, la co-administración de dosis múltiples de

hidroclorotiazida a voluntarios sanos recibiendo Fluconazol resultó en aumento de concentraciones plasmáticas de

Fluconazol a 40%. Un efecto de esta magnitud no debería requerir un cambio en la dosis de Fluconazol en pacientes que

reciben diuréticos concomitantes.

**- Rifampicina:** La administración concomitante de Fluconazol y rifampicina dio una reducción de 25% de los AUC y

una vida media del 20% menor de Fluconazol. Pacientes que reciben rifampicina concomitante deben considerarse un

aumento de la dosis de Fluconazol.

**Efecto del Fluconazol sobre otros fármacos:**

El Fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 y 2C19 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado del

CYP3A4. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas más abajo, hay un riesgo de aumento de

concentración en plasma de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por que se administran

conjuntamente con Fluconazol. Por esto se debe ser cauteloso cuando se utilizan estas combinaciones y el paciente debe

ser monitoreado cuidadosamente. El efecto inhibidor de la enzima de Fluconazol persiste durante 4-5 días después de la

descontinuación del tratamiento con Fluconazol debido a la larga vida media de Fluconazol.

**- Alfentanil:** Un estudio observó una reducción en el aclaramiento y volumen de distribución, así como una extensión

del T1/2 del alfentanilo después del tratamiento concomitante con Fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la

inhibición por CYP3A4 por el Fluconazol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de alfentanilo.

**- Amitriptilina, nortriptilina:** Fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y nortriptilina. 5-nortriptilina y/o

S-amitriptilina puede ser determinante al comienzo del tratamiento combinado y después de una semana. La dosis de

amitriptilina /nortriptilina se debe ajustar, si es necesario.

**- Anfotericina B:** La administración concomitante de Fluconazol y anfotericina B en ratones normales y en ratones

infectados inmunocomprometidos presentó los siguientes resultados: Un pequeño efecto antifúngico aditivo en

la infección sistémica con C. albicans, no interacciona en la infección intracraneal con Cryptococcus neoformans, y

el antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con Aspergillusfumigatus. La importancia clínica de los

resultados obtenidos en estos estudios es desconocido.

**- Anticoagulantes:** En un estudio de interacción, Fluconazol incrementa el tiempo de protrombina (12%) tras la

administración de warfarina en varones voluntarios sanos. Durante el periodo post-comercialización, así como a otros

fúngicos azólicos, se informó eventos hemorrágicos (hematomas, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y

melena) en asociación al aumento del tiempo de protrombina en pacientes que reciben Fluconazol simultáneamente

con warfarina. El tiempo de protrombina en pacientes que reciben cumarina tipo anticoagulantes deben ser

monitoreados cuidadosamente. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de warfarina.

**- Azitromicina:** Un estudio con tres brazos de tipo crossover , abierto, aleatorizado en 18 voluntarios sanos evaluó los

efectos de la azitromicina, 1200 mg de dosis oral única en la farmacocinética del Fluconazol, 800 mg de dosis oral única,

así como los efectos de Fluconazol sobre la farmacocinética de azitromicina. No había interacciones significativas entre

la farmacocinética de Fluconazol y azitromicina.

**- Benzodiazepinas (acción corta):** Después de la administración oral de midazolam, Fluconazol resultó en un aumento

sustancial de concentración y efectos psicomotores de midazolam. Este efecto sobre midazolam parece ser más

pronunciado después de la administración de Fluconazol oral en comparación con la administración intravenosa. Si los

pacientes tratados con Fluconazol requieren una terapia concomitante con una benzodiazepina debe considerarse una

disminución en la dosis de benzodiazepina y los pacientes deben ser tener un seguimiento adecuado.

El Fluconazol aumenta la AUC del triazolam (dosis única) en aproximadamente un 50%, la Cmáx en un 20 a 32% y

aumenta el T1/2 en 25 a 50% debido la inhibición del metabolismo de triazolam. Puede ser necesario ajustes de la

dosis de triazolam.

**- Carbamazepina:** El Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina y hay un aumento del 30% de la

carbamazepina sérica.Hay un riesgo de desarrollo de toxicidad de la carbamazepina. Pueden ser necesarios algunos

ajustes en la dosis de la carbamazepina dependiendo de las determinaciones concentración/efecto.

**- Bloqueadores de los canales de calcio:** Los antagonistas de los canales de calcio di-hidropiridínicos (nifedipina,

isradipina, amlodipino y felodipino) Son metabolizados por el CYP3A4. El Fluconazol tiene el potencial de aumentar la

exposición sistémica de antagonistas de los canales calcio. Se recomienda la monitorización frecuente de los eventos

adversos.

**- Celecoxib:** Durante el tratamiento concomitante con Fluconazol (200 mg diarios) y celecoxib (200 mg) Cmax y AUC

de celecoxib aumentaron en un 68% y 134%, respectivamente. Puede ser necesaria la mitad de la dosis de celecoxib

cuando se combina con Fluconazol.

**- Ciclosporina:** Fluconazol aumenta significativamente la concentración y la AUC de la ciclosporina. Esta combinación se

puede utilizar reduciendo la dosis de ciclosporina en función de la concentración de ciclosporina.

**- Ciclofosfamida:** El tratamiento combinado de ciclofosfamida y Fluconazol resulta en un aumento de la bilirrubina

sérica y creatinina sérica.La combinación se puede utilizar con una mayor consideración al riesgo de aumento de la

bilirrubina sérica y creatinina sérica.

**- Fentanilo:** Ha reportado un caso fatal de posible interacción entre fentanilo y Fluconazol. El autor considera que

el paciente murió de intoxicación por fentanilo. Además, en un estudio cruzado al azar con doce voluntarios sanos,

se demostró que el Fluconazol ha retrasado significativamente la eliminación de fentanilo. La alta concentración de

fentanilo puede conducir a la depresión respiratoria.

**- Halofantrina:** Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibidor

sobre CYP3A4.

**- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administra

conjuntamente con Fluconazol inhibidores HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 como atorvastatina y

simvastatina, o por el CYP2C9, tales como fluvastatina. Si el tratamiento concomitante es necesario, el paciente debe

ser observado en relación a los síntomas de miopatía y rabdomiólisis y la creatina quinasa debe ser monitoreada.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe suspenderse si se ve un aumento marcante de creatina quinasa o cualquier

conocido o sospecha miopatía / rabdomiólisis.

**-Losartán:** Fluconazol inhibe el metabolismo de losartán en su metabolito activo (E-31 74), que es responsable de la

mayoría del antagonismo del receptor de angiotensina II, que ocurre durante el tratamiento con losartán. Los pacientes

deben tener su presión arterial monitoreada continuamente.

**- Metadona:** Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Es posible que tenga que ajustar la

dosis de metadona.

**- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides:** La Cmax y el AUC de flurbiprofeno se incrementaron en un 23% y

81%, respectivamente,cuando se coadministra con Fluconazol en comparación con la administración de flurbiprofeno

solo. Del mismo modo, la Cmax y la AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)- ibuprofeno] se incrementaron

en un 15% y 82%, respectivamente, como era Fluconazol co-administrado con ibuprofeno racémico (400 mg) en

comparación con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, el Fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de

otros AINEs que son metabolizados por la CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lomoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se

recomienda monitoreo frecuente y toxicidad adversa relacionada con AINEs. Es posible que tenga que ajustar la dosis

de AINE.

**- Anticonceptivos orales:** Dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado se han realizado

utilizando dosis múltiples de Fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre nivel de la hormona en el estudio de 50

mg de Fluconazol, mientras que a 200 mg al día, las AUCs de etinilestradiol y levonorgestrel se incrementaron 40% y

24%, respectivamente. Por lo tanto, es poco probable que el uso de dosis múltiples de Fluconazol a estas dosis tenga

un efecto sobre la eficacia de anticonceptivo oral combinado.

**- Fenitoína:** El Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. En coadministración, los niveles séricos de

concentración de fenitoína deben ser controlados para evitar la toxicidad por fenitoína.

**- Prednisona:** Hubo un reporte de caso que un paciente con hígado trasplantado, tratado con prednisona desarrolló

insuficiencia adrenocortical aguda cuando se suspendió el tratamiento de tres meses con Fluconazol. La interrupción

de Fluconazol presumiblemente provocó un aumento de la actividad de CYP3A4 que conduce a un aumento del

metabolismo de la prednisona. Pacientes con tratamiento a largo plazo con Fluconazol y prednisona deben ser

monitoreado cuidadosamente para la insuficiencia adrenocortical cuando Fluconazol se interrumpe.

**- Rifabutina:** Existen informes de que hay una interacción cuando Fluconazol se administra de forma concomitante

con rifabutina, lo que lleva a un aumento del nivel sérico de rifabutina hasta 80%. Hay informes de uveítis en

pacientes donde rifabutina y Fluconazol estaban siendo coadministrados. Los pacientes que reciben ambos fármacos

concomitantemente deben ser monitoreados cuidadosamente.

**- Saquinavir:** Fluconazol aumenta la AUC de saquinavir aproximadamente 50% a aproximadamente 55% y Cmax

se reduce la eliminación de saquinavir aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de

Saquinavir por la CYP3A4 y la inhibición de la P-glicoproteína. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de saquinavir.

**- Sirolimus:** Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus presumiblemente inhibiendo el

metabolismo de sirolimus por CYP3A4 y P-glicoproteína. Esta combinación se puede utilizar con un ajuste de la dosis de

sirolimus en función de las determinaciones efecto/concentración.

**- Sulfonilureas:** Fue demostrado que el Fluconazol puede prolongar la vida media sérica de sulfonilureas administradas

concomitantemente de forma oral (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios

sanos. Se recomienda la monitorización frecuente de la glucosa en sangre y reducción adecuada de dosis de

sulfonilureas durante la administración concomitante.

**- Tacrolimus:** Fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de tacrolimus por vía oral hasta 5 veces debido a

la inhibición del metabolismo de CYP3A4 de tacrolimus en el intestino. No se observaron alteraciones farmacocinéticas

significativas cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Aumento de los niveles de tacrolimus se han

asociado con nefrotoxicidad. La dosis de tacrolimus administrado por vía oral se debe reducir en función de la

concentración de tacrolimus.

**- Teofilina:** En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración diaria de 200 mg de Fluconazol

durante 14 días dio lugar a una reducción del 18% en la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Los

pacientes que reciben altas dosis de teofilina, o se encuentran en alto riesgo de toxicidad de teofilina deben ser

observados para detectar signos de toxicidad mientras que estén recibiendo Fluconazol. Si aparece signos de toxicidad,

se deben establecer cambios en la terapia.

**- Tofacitinibe:** La exposición de tofacitinibe se incrementa cuando el tofacitinibe es conjuntamente administrado con

fármacos que resultan en la inhibición moderadamente potente del CYP3A4 y CYP2C19 (por ejemplo, Fluconazol).

Puede ser necesario ajustar la dosis tofacitinibe.

**- Alcaloides de Vinca:** Aunque no se ha estudiado, Fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides

de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibidor

sobre CYP3A4.

**- Vitamina A:** Sobre la base de un informe de un caso en un paciente que recibe tratamiento combinado con ácido

transretinoico (una forma ácida de vitamina A) y Fluconazol, efectos adversos relacionados con el SNC desarrollados

como un pseudotumor cerebral que desaparece después de suspender el tratamiento con Fluconazol. Esta combinacion

se puede utilizar, pero la incidencia de efectos indeseables relacionados con el SNC debe mantenerse en mente.

**- VoriconazoI (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4):** La coadministración de voriconazol oral (400 mg cada 12

horas durante 1 día, seguido por 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y Fluconazol oral (400 mg en el día 1 seguido

de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 6 varones sanos dió como resultado un aumento de la Cmax y el AUC de

voriconazol promedio de 57% (90% Cl; 20%,107%) y 79% (90% CI: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio clínico

follow-on de ocho hombres sanos, la reducción de la dosis y/o frecuencia de voriconazol y Fluconazol no elimina o

reduce este efecto. La administración concomitante de voriconazol y Fluconazol en cualquier dosis no es recomendada.

**- Zidovudina:** El Fluconazol aumenta la Cmax y el AUC de zidovudina en un 84% y 74%, respectivamente, por causa

de una reducción de cerca del 45% en el aclaramiento de zidovudina oral. Del mismo modo que la vida media de

zidovudina se prolongó 128% aproximadamente después del tratamiento combinado con Fluconazol.

Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitorizados en caso de desarrollo de reacciones adversas

relacionadas a zidovudina. Se puede considerar la reducción de dosis de la zidovudina.

Debe tenerse en cuenta que, aunque los estudios de interacciones farmacológicas con otros fármacos no se han

llevado a cabo, tales interacciones pueden ocurrir.

**SOBREDOSIFICACION:**

Hay informes de sobredosis con Fluconazol acompañados de alucinaciones y comportamiento paranoide. Cuando se

produce sobredosis, el tratamiento sintomático puede adoptar, incluyendo, en caso necesario, las medidas de apoyo.

El Fluconazol se excreta principalmente en la orina; la diuresis forzada debería aumentar la velocidad de eliminación.

Unas 3 horas de sesión de hemodiálisis disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

En caso de grandes cantidades de este medicamento, busque ayuda médica rápidamente y lleve consigo el envase o la

etiqueta de la medicina, si es posible.

**En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de Emergencias**

**Médicas -Tel: 220-418 o el 204-800 (int,. 011)**

**RESTRICCIONES DE USO:**

Uso Exclusivo Hospitalario.

Uso Profesional.

**CONSERVACION:**

Conservar a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

La solución no debe ser congelada o expuesta aun calor excesivo.

**PRESENTACION:**

Sobre bolsa protectora de plástico aluminizada, conteniendo bolsa PVC transparente flexible sistema cerrado x 100 mL,

etiquetado.

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación

del facultativo.

En caso de uso de esté medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de

exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

**Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar con su médico.**

Producto libre de látex

**Elaborado por:** Beker Produtos Fármaco Hospitalares Ltda.

Estrada Louis Pasteur, 439, B. Jd. Sto.Antonio, Embu das Artes - SP

Industria Brasilera.

**Para:** QUIMFA S.A.

Avda. Primer Presidente Nº 1736 c/ Yrendague

Asunción - Paraguay

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.