



traindicado (véase CONTRAINDICACIONES).

*Astemizol*: la administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el clearance de astemizol, provocando un aumento en la concentración plasmática, lo que puede conducir a una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsión de puntas. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (véase CONTRAINDICACIONES).
*Rifabutina*: fluconazol aumenta el ABC de rifabutina hasta un 80%. Se ha reportado uveítis en pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y rifabutina. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados durante la administración concomitante.
*Voriconazol*: la administración concomitante de voriconazol y fluconazol aumenta la C<sub>max</sub> y el ABC de voriconazol en un 57% y 79%, respectivamente. Se recomienda el monitoreo del paciente debido al riesgo de reacciones adversas y/o toxicidad relacionada al uso de voriconazol, cuando se administra con fluconazol.

*Tacrolimus*: la administración concomitante de fluconazol y tacrolimus puede conducir a una elevación de las concentraciones séricas de tacrolimus y, consecuentemente, provocar nefrotoxicidad. Se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes durante la administración concomitante y una reducción de la dosis oral de tacrolimus en función de su concentración plasmática.
*Midazolam/tiazolam*: fluconazol es un inhibidor de CYP450, en particular de CYP2C9 y en menor medida de CYP3A4. Las benzodiazepinas son metabolizadas por CYP450. Cuando son administradas junto con fluconazol, se debe considerar una disminución de la dosis de benzodiazepinas y los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. La administración concomitante de midazolam y fluconazol produce importantes aumentos en las concentraciones de midazolam y en los efectos psicomotores. Fluconazol produce un incremento en el ABC y la C<sub>max</sub> de triazolam (dosis única) de un 50% y 32%, respectivamente, además de un aumento de la vida media (25-50%) causado por la inhibición del metabolismo de triazolam.

Por lo tanto, en caso de ser necesaria la terapia concomitante, se recomienda disminuir la dosis de midazolam o triazolam.
*Anticonceptivos orales*: en estudios farmacocinéticos se observó que la administración concomitante de anticonceptivos orales combinados y dosis múltiples de fluconazol aumenta el ABC de etinilestradiol y levonorgestrel, pero es poco probable que esa alteración tenga un efecto sobre la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

*Pimozida*: la administración combinada de fluconazol con pimozida puede inhibir el metabolismo de pimozida, provocando un aumento de su concentración plasmática, causando una prolongación del intervalo QT; en raras ocasiones torsión de puntas. Por lo tanto, el uso combinado de fluconazol con pimozida está contraindicado (véase CONTRAINDICACIONES).

*Quinidina*: se cree que la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede reducir el metabolismo de esta última y, en consecuencia, potenciar el riesgo de prolongación del intervalo QT (incluyendo torsión de puntas) inherente a esta droga. Por lo tanto, el uso combinado de estos fármacos está contrain-

dicado (véase CONTRAINDICACIONES).

*Eritromicina*: la administración conjunta de fluconazol con eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT y torsión de puntas). La coadministración de fluconazol y eritromicina está contraindicada (véase CONTRAINDICACIONES).

*Hidroclorotiazida*: en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, se constató que la administración concomitante de hidroclorotiazida (dosis múltiples) y fluconazol produjo un aumento del 40% de las concentraciones plasmáticas de fluconazol. Si bien en general no se requiere una adaptación posológica durante la administración simultánea de diuréticos con fluconazol, esta interacción debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal.

*Alfentanilo*: se ha observado una reducción del clearance y el volumen de distribución, así como una prolongación de la vida media de eliminación de alfentanilo luego del tratamiento concomitante con fluconazol, posiblemente por inhibición de CYP3A4. Puede requerirse un ajuste de la dosis de alfentanilo.
*Amitriptilina, nortriptilina*: fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. De ser necesario, ajustar la dosis de amitriptilina y nortriptilina.

*Anfotericina B*: la administración concomitante de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados e inmunosuprimidos mostró un pequeño efecto aditivo antifúngico en infección sistémica por *C. albicans*, no se vio interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans* ni antagonismo de ambos fármacos en infección sistémica por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

*Azitromicina*: en un estudio abierto randomizado sobre 18 sujetos sanos, se evaluó el efecto de la administración de una dosis única de 1200 mg de azitromicina con 800 mg de fluconazol, ambos por vía oral. No hubo interacciones farmacocinéticas significativas entre fluconazol y azitromicina.

*Carbamazepina*: fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina. Se ha reportado un aumento de la concentración sérica de carbamazepina del 30%. Existe riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina, por lo que puede requerirse un ajuste de dosis en función a la concentración/efecto.

*Bloqueantes de los canales de calcio*: algunas dihidropiridinas antagonistas de canales de calcio (nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina) son metabolizadas por CYP3A4. Durante la administración conjunta con fluconazol puede darse un incremento de la exposición sistémica a los antagonistas de los canales de calcio. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo frecuente de las potenciales reacciones adversas.

*Celecoxib*: durante el tratamiento concomitante de fluconazol (200 mg/día) y celecoxib (200 mg), la C<sub>max</sub> y el ABC de celecoxib aumentó un 68% y 134%, respectivamente. Puede ser necesario reducir a la mitad la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.

*Ciclofosfamida*: la terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol produce un aumento de bilirrubina y de creatinina sérica. Puede

utilizarse terapia combinada si se consideran estos riesgos.

*Fentanilo*: se ha reportado un caso fatal atribuido a la interacción de fentanilo con fluconazol. En un estudio cruzado randomizado con 12 voluntarios sanos, se demostró que fluconazol retrasa significativamente la eliminación de fentanilo. La elevada concentración de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes frente al riesgo potencial de depresión respiratoria. De ser necesario, se deberá ajustar la dosis de fentanilo.
*Halofantrina*: fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido al efecto inhibitorio sobre CYP3A4. La terapia concomitante de halofantrina y fluconazol puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT y torsión de puntas) y, consecuentemente, muerte súbita. Por lo tanto, no se recomienda administrar esta asociación.

*Inhibidores de HMG-CoA reductasa*: el riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4 (como atorvastatina, simvastatina), y a través de CYP2C9 (como fluvastatina). Si la terapia concomitante es necesaria, el paciente debe ser informado sobre los posibles síntomas de miopatía y rabdomiolisis. Se debe monitorear la creatinina quinasa, en caso de observar un marcado aumento de la misma o de la sospecha de miopatía y rabdomiolisis, debe interrumpirse la administración del inhibidor de HMG-CoA reductasa.

*Losartán*: fluconazol inhibe el metabolismo de losartán. Cuando se administran concomitantemente se debe monitorear la presión arterial.

*Metadona*: fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.
*AINEs*: la C<sub>max</sub> y el ABC de flurbiprofeno se incrementaron en un 23% y un 81%, respectivamente, cuando se administró conjuntamente con fluconazol, en comparación con la administración de flurbiprofeno solo. La C<sub>max</sub> y el ABC del isómero farmacológicamente activo, S(+)-ibuprofeno, se incrementaron en un 15% y un 82%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente fluconazol e ibuprofeno racémico (400 mg) en comparación con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol puede aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que son metabolizados por CYP2C9 (naproxeno, meloxicam, diclofenac). Se recomienda monitorear las reacciones adversas y la toxicidad de los AINEs cuando se los administra concomitantemente con fluconazol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del AINE.

*Prednisona*: pacientes que reciben tratamiento a largo plazo de fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de una posible insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspende fluconazol.

*Saquinavir*: fluconazol incrementa el ABC y la C<sub>max</sub> de saquinavir un 50% y un 55%, respectivamente; y disminuye el clearance de esta droga en un 50%, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por inhibición de CYP3A4 y glicoproteína-P. Cuando se administran concomitantemente, puede ser necesario

ajustar la dosis de saquinavir.

*Everolimus*: aunque no se ha estudiado *in vivo ni in vitro*, fluconazole puede incrementar 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 la glicoproteína-P. Si se opta por la administración combinada de fluconazol con sirolimus, debe realizarse un ajuste de dosis en función de las concentraciones medidas.

*Alcaloides de la vinca*: aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) y producir neurotoxicidad, debido al posible efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

*Vitamina A*: el tratamiento combinado de vitamina A y fluconazol debe ser usado con precaución debido al riesgo de reacciones adversas a nivel de SNC.

*Zidovudina*: fluconazol incrementa la C<sub>max</sub> y el ABC de zidovudina en un 84% y un 74%, respectivamente, debido a una disminución del clearance de zidovudina en un 45% cuando ambas drogas se administran concomitantemente por vía oral. La vida media de zidovudina se prolonga un 128% luego de la terapia combinada con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados por la aparición de reacciones adversas relacionadas a zidovudina. Puede ser necesario un ajuste de dosis de zidovudina.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (con una incidencia mayor al 1%) fueron: cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de ALT y AST, aumento de FAL y erupción.

Otras reacciones adversas reportadas con menor frecuencia (menor al 1%) fueron:

*Hematológicas*: anemia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

*Metabólico-nutricionales*: disminución del apetito, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.

*Psiquiátricas*: somnolencia, insomnio.

*Neurológicas*: convulsiones, parestesia, mareos, vértigo, alteración del gusto, temblor.

*Cardíacas*: torsión de puntas, prolongación del intervalo QT.

*Gastrointestinales*: constipación, dispepsia, flatulencia, boca seca.
*Hepatobiliares*: colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular.

*Dermatológicas*: erupción medicamentosa, urticaria, prurito, sudoración, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantémica generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia.

*Musculoesqueléticas*: migraia.

*Otras*: fatiga, malestar general, astenia, fiebre, anafilaxia.

#### SOBREDOSIFICACION:

Se ha informado un sólo caso de sobredosis con fluconazol. Un paciente de 42 años infectado con el virus HIV tuvo alucinaciones y manifestó un comportamiento paranoide luego de haber ingerido 8200 mg de fluconazol. El paciente fue hospitalizado y su cuadro se resolvió en 48 horas.

En caso de sobredosis, deberá instituirse un tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico), según indicación clínica.

Fluconazol se excreta principalmente en la orina; una diuresis forzada podría provocar un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

*Hospital Posadas*

*(011) 4654-6648 / 4658-7777*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez*

*(011) 4962-2247 / 6666*

#### PRESENTACION:

Envases con 1, 2 y 4 comprimidos ranurados

 Comprimidos oblongos, ranurados de color rosado.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad y de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.592
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

<p>Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.</p>
---

Ultima revisión: Abril 2018.

 **Baliarda S.A.**  
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000072