



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DIFLUCAN[®] CÁPSULAS 50 mg
DIFLUCAN[®] CÁPSULAS 150 mg
DIFLUCAN[®] CÁPSULAS 200 mg
DIFLUCAN[®] SOLUCIÓN INYECTABLE I.V. 2 mg/mL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DIFLUCAN[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DIFLUCAN[®] contiene como ingrediente activo fluconazol 50 mg, 150 mg y 200 mg en presentación de cápsulas y como 2 mg/mL en solución salina para infusión intravenosa.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas, Solución Inyectable (IV).

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

La terapia podrá iniciarse antes de que estén disponibles los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez disponibles estos resultados, la terapia anti-infecciosa deberá ajustarse de acuerdo a los resultados.

- a) Criptococosis, incluyendo meningitis por criptocócica e infecciones en otros sitios (por ejemplo, pulmonar, cutáneo). Pueden tratarse huéspedes normales y pacientes con SIDA, trasplantados o con otras causas de inmunosupresión. El fluconazol puede utilizarse como terapia de mantención para prevenir la recaída de enfermedades por criptococo en pacientes con SIDA.¹⁻⁸
- b) Candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infecciones invasivas por *Candida*. Estas incluyen infecciones del peritoneo, endocardio, oculares y tractos pulmonar y urinario. Pueden ser tratados pacientes con malignidades en Unidades de Terapia Intensiva, recibiendo terapia con citotóxicos o inmunosupresivo, o con otros factores predisponentes para infecciones por *Candida*.⁹⁻¹³



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

- c) Candidiasis mucosal. Estas incluyen orofaríngea, esofágica, broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea o atrófica oral crónica (inflamación de las encías). Pueden tratarse huéspedes normales y pacientes inmunocomprometidos. Prevención de la recaída de la candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.¹⁴⁻²²
- d) Candidiasis genital. Candidiasis vaginal aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios al año). Balanitis Candidal.²³⁻³⁵
- e) Prevención de infecciones fúngicas en pacientes con malignidades, que estén predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia citotóxica o radioterapia.^{36,37}
- f) Dermatomicosis, incluyendo Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicosis) e infecciones dérmicas por *Candida*.³⁸⁻⁴⁴
- g) Micosis profundas endémicas en pacientes inmunodeprimidos, coccidioomicosis, paracoccidioomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.⁴⁵

4.2 Posología y métodos de administración

La dosis diaria de fluconazol debe basarse en la naturaleza y severidad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a la terapia con dosis únicas. La terapia para aquellas infecciones que requieran de dosis múltiples, el tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos ó los exámenes de laboratorio indiquen que la infección fúngica ha remitido. Un periodo de tratamiento inadecuado puede causar recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica, o con candidiasis orofaríngea recurrente, habitualmente requieren de un tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas.

Uso en adultos:

- a) Para meningitis por criptococo e infecciones por criptococo en otros sitios, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, seguido de 200 mg a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero generalmente para la meningitis criptocócica es al menos de 6 a 8 semanas.¹⁻⁸

Para la prevención de recaídas de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después de que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, puede administrarse fluconazol en forma indefinida en dosis de 200 mg¹⁻⁸ una vez al día²⁴³.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

- b) Para candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones invasivas por *Candida*, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, seguida por 200 mg una vez al día²⁴³. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg una vez al día²⁴³. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.⁹⁻¹³
- c) Para candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 mg a 100 mg una vez al día por 7 a 14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por periodos mayores en pacientes con compromiso severo de la función inmune. Para candidiasis oral atrófica, asociada con dentición, la dosis habitual es 50 mg una vez al día por 14 días, administrada en forma concomitante con medidas antisépticas específicas para la dentición.¹⁴⁻²²

Para otras infecciones de las mucosas por *Candida*, con excepción de la candidiasis vaginal [ver a continuación], (por ej., esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.) la dosis habitualmente efectiva es de 50-100 mg una vez al día²⁴³ administrados durante 14 a 30 días.¹⁴⁻²²

Para la prevención de recaídas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después que el paciente recibe un curso completo de terapia primaria, puede administrarse fluconazol en dosis de 150 mg una vez por semana.¹⁴⁻²²

- d) Para el tratamiento de la candidiasis vaginal deberá administrarse fluconazol en dosis única de 150 mg.²³⁻³⁵

Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente deberá utilizarse una dosis de 150 mg una vez al mes. La duración del tratamiento deberá individualizarse, pero puede variar de 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.²³⁻³⁵

Para balanitis por *Candida*, deberá administrarse fluconazol en una sola dosis oral de 150 mg.²³⁻³⁵

- e) La dosis recomendada de fluconazol para la prevención de candidiasis es de 50 mg a 400 mg diarios, basados en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones fúngicas. Para pacientes con un alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, casos en los cuales se prevé la presencia de neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg. La administración de fluconazol deberá iniciarse varios días antes del principio de la neutropenia y continuarse por 7 días después de que la cuenta de neutrófilos se incremente por arriba de 1000 células/mm³.^{36,37}



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

- f) Para infecciones dérmicas, incluyendo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris* e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es de 150 mg en una sola dosis semanal o 50 mg una vez al día. Normalmente, la duración del tratamiento es de 2 a 4 semanas, aunque en *Tinea pedis* es hasta de 6 semanas.³⁸⁻⁴⁰

Para tinea versicolor la dosis recomendada es de 300 mg una vez a la semana, por 2 semanas; en algunos pacientes puede necesitarse una tercera dosis semanal de 300 mg, mientras que en otros, puede ser suficiente con una dosis de 300 mg a 400 mg. Un régimen de dosis alternativas es de 50 mg una vez al día durante 2 a 4 semanas.⁴¹⁻⁴⁴

Para *Tinea unguium* la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento deberá continuarse hasta que la uña infectada sea reemplazada (que crezca uña no infectada). Normalmente el crecimiento de las uñas de las manos y de los pies, requiere de 3-6 y de 6-12 meses, respectivamente. Sin embargo, el índice de crecimiento puede variar considerablemente de un individuo a otro y también con la edad. Después de un tratamiento exitoso de infecciones crónicas a largo plazo, ocasionalmente las uñas permanecen desfiguradas.³⁸⁻⁴⁰

- g) Para micosis endémicas profundas, se pueden requerir dosis de 200 mg a 400 mg una vez al día²⁴³ hasta por 2 años. La duración del tratamiento deberá ser individualizada pero oscila entre 11 a 24 meses en coccidioidomicosis, 2 a 17 meses en paracoccidioidomicosis, 1 a 16 meses para esporotricosis y 3 a 17 meses en histoplasmosis.⁴⁵

Uso en niños:

Al igual que con infecciones similares del adulto, la duración del tratamiento se basa en la respuesta tanto clínica como micológica. No deberá excederse la dosis máxima diaria del adulto. Fluconazol se administra en una sola dosis diaria.⁴⁶

Para candidiasis de las mucosas, la dosis recomendada de fluconazol es de 3 mg/kg/una vez al día²⁴³. Puede utilizarse una dosis de impregnación de 6 mg/kg el primer día, para alcanzar rápidamente los niveles de estado estable.⁴⁶

Para el tratamiento de candidiasis sistémica y las infecciones por criptococo, la dosis recomendada es de 6 mg/kg a 12 mg/kg una vez al día²⁴³, dependiendo de la severidad de la enfermedad.⁴⁶

En la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos, considerados de riesgo, como consecuencia de neutropenia después de recibir quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis será de 3 a 12 mg/kg/una vez al día²⁴³,



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

dependiendo de la magnitud y duración de la neutropenia inducida (ver **Uso en Adultos**). (Para niños con insuficiencia renal, ver **Uso en Insuficiencia Renal**).⁴⁶

Uso en Niños de 4 semanas de edad y menores:

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. En las primeras 2 semanas de vida deberá utilizarse la misma dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administrada cada 72 horas. Durante las semanas 3 y 4 de vida, se utilizará la misma dosis administrada cada 48 horas.⁴⁶

Uso en Ancianos:

En aquellos casos donde no exista evidencia de insuficiencia renal, deberán seguirse las recomendaciones de dosis habituales. Para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 50 mL/min) el esquema de dosificación debe ajustarse como se describe a continuación.⁴⁷

Uso en Insuficiencia Renal:

Fluconazol se excreta principalmente sin cambio por la orina. No es necesario hacer ajustes en el tratamiento de dosis única. En pacientes con insuficiencia renal (inclusive niños) que reciben dosis múltiples de fluconazol, se administrará una dosis inicial de carga 50 a 400 mg. Después de ésta, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) se basará en la siguiente tabla:⁴⁷

Depuración de creatinina ml/min	Dosis recomendada (%)
> 50	100
≤ 50 (sin diálisis)	50
Hemodiálisis ²⁴¹	100 después de cada sesión de hemodiálisis ²⁴¹

Los pacientes con hemodiálisis²⁴¹ deberán recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis²⁴¹; en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo a su depuración de creatinina.²²¹

Administración

DIFLUCAN[®] puede administrarse ya sea por vía oral (Cápsulas, Polvo para Suspensión Oral y Jarabe)²⁴³ o como una infusión intravenosa (Solución para Infusión)²⁴³. DIFLUCAN[®] inyección se ha usado en forma segura por un período de hasta catorce días de tratamiento intravenoso. La infusión intravenosa de DIFLUCAN[®] deberá administrarse a una tasa máxima de aproximadamente 200 mg/hora, como infusión continua.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Las inyecciones de DIFLUCAN[®] en envase de vidrio están diseñadas únicamente para la administración intravenosa utilizando equipo estéril.

Los productos de drogas parenterales deberán ser inspeccionados visualmente por sustancias particuladas y decoloración antes de su administración siempre que la solución y el envase lo permita.

No utilice el producto si la solución está lechosa o ha precipitado o si el sello no está intacto.

4.3 Contraindicaciones

No se debe usar DIFLUCAN[®] en pacientes que tienen sensibilidad conocida al fármaco, cualquiera de los ingredientes inertes o compuestos azólicos relacionados.

La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben DIFLUCAN[®] en dosis múltiples de 400 mg/día o más altas, con base en resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples. La administración conjunta con otros fármacos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, están contraindicados en los pacientes que reciben DIFLUCAN[®] (véase la Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).^{49, 50, 51, 52, 152, 155}

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

El uso durante el embarazo deberá evitarse excepto en aquellas pacientes con infecciones micóticas severas o que potencialmente amenacen su vida, y en quienes el fluconazol pueda utilizarse si los beneficios previstos superan el posible riesgo para el feto.¹⁵⁴

Deberá considerarse medidas anticonceptivas eficaces en mujeres en edad fértil las cuales deberán ser continuadas durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 semividas) después de la dosis final.¹⁵⁴ (véase sección 4.6 Fertilidad, embarazo y la lactancia.)

DIFLUCAN[®] se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción hepática.^{156, 157, 158, 159, 160, 218}

DIFLUCAN[®] se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática severa, incluyendo casos fatales primordialmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

serias. En los casos de hepatotoxicidad asociada con DIFLUCAN[®] no se observó una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. La hepatotoxicidad por DIFLUCAN[®] por lo general ha sido reversible al suspender la terapia. En los pacientes que presentan anomalías en las pruebas de función hepática durante la terapia con DIFLUCAN[®] se les debe vigilar la aparición de lesión hepática más seria. Se deberá interrumpir el DIFLUCAN[®] en caso de que sobrevengan síntomas o signos clínicos concordantes con enfermedad hepática que puedan ser atribuibles al DIFLUCAN[®].^{53, 54}

Pacientes han raramente presentado reacciones cutáneas exfoliativas como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica durante el tratamiento con DIFLUCAN[®]. Los pacientes con SIDA son más proclives al desarrollo de reacciones cutáneas más graves a muchos fármacos. Si en un paciente que está siendo tratado por una infección micótica superficial sobreviene una erupción que se considera puede ser atribuida al DIFLUCAN[®], se debe suspender la terapia con este agente. Si los pacientes que sufren infecciones micóticas invasivas o sistémicas presentan erupciones, se deben vigilar estrechamente y suspenderles DIFLUCAN[®] en caso de que les aparezcan lesiones ampulares o eritema multiforme.^{55, 56}

La coadministración de DIFLUCAN[®] en dosis menor de 400 mg por día con terfenadina debe ser vigilada con cuidado^{49, 50} (véanse las secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En raros casos, igual que sucede con otros compuestos azólicos, se ha informado la aparición de anafilaxia.⁵⁷⁻⁵⁹

Algunos azoles, incluido el fluconazol, han sido asociados con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición directa de la corriente rectificadora de los canales de potasio (I_{Kr}). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede ampliar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).²⁴³ Durante la vigilancia post-comercialización, se han presentado muy pocos casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes gravemente enfermos que tenían múltiples factores de riesgo que se prestan a confusión, como enfermedad cardíaca estructural, desequilibrios electrolíticos y medicamentos concomitantes que podrían haber contribuido a esta situación.¹⁴⁷ Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y de Torsade de Pointes.²⁴³



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes que presentan estas condiciones potencialmente pro-arrítmicas.¹⁴⁷

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes que tienen disfunción renal¹⁶¹ (ver también 4.2 Posología y método de administración).

Fluconazol es un potente inhibidor de la CYP2C9 y un inhibidor moderado de la CYP3A4. A su vez, es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19.²¹⁴ Se debe vigilar a los pacientes tratados con fluconazol que reciben tratamiento concomitante con fármacos que tienen una ventana terapéutica estrecha y son metabolizados a través de la CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4^{162, 238} (Ver sección 4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras formas de Interacción).

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben otros azoles (p. ej.: ketoconazol).

Se han reportado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben fluconazol.²¹⁴

DIFLUCAN[®] en cápsulas contiene lactosa y no debería ser usado en pacientes que tengan raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.¹⁶³

Fluconazol tiene potencial teratogénico, Debido a que existe clara evidencia de riesgo para el feto humano, recientemente la FDA ha cambiado la categoría C a categoría D respecto a su seguridad en el embarazo. No obstante, los beneficios potenciales en el uso para la madre pueden aún ser aceptables, a pesar de los posibles riesgos, en caso de enfermedad grave o situaciones que amenacen la vida de la paciente.

Los profesionales sanitarios deben aconsejar a las pacientes de edad fértil evitar embarazarse durante la terapia con fluconazol. Si se evalúa que la paciente debe utilizar fluconazol durante el embarazo porque su condición clínica lo justifica, ella debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales está contraindicado:

Cisaprida: Ha habido reportes de eventos cardiacos incluyendo Torsade de Pointes en pacientes a quienes se les administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que fluconazol 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

cuatro veces al día administrados de forma concomitantes acarrearán un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol^{51, 52, 149} (véase la Sección 4.3 Contraindicaciones).

Terfenadina: A causa de la aparición de disritmias cardíacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antimicóticos azólicos en conjunto con terfenadina, se llevaron a cabo estudios de interacción. En uno de ellos con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no fue posible demostrar una prolongación en el intervalo QTc. En otro estudio con dosis diarias de 400 mg y 800 mg de fluconazol se demostró que fluconazol en dosis de 400 mg/día o más, incrementa significativamente los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando se toman de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o más con terfenadina está contraindicado (véase la Sección 4.3 Contraindicaciones). La coadministración de fluconazol en dosis inferior a 400 mg/día con terfenadina debe ser cuidadosamente monitoreado.^{49, 50}

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede llevar a una prolongación del QT y con poca frecuencia Torsade de Pointes. La coadministración de fluconazol y astemizol está contraindicada (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).⁹⁵

Pimozida: Si bien no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de la pimozida puede conllevar la prolongación del QT y raras ocurrencias de Torsade de Pointes. La coadministración de fluconazol y pimozida está contraindicada¹⁶⁶ (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Quinidina: Si bien no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de la quinidina. El uso de la quinidina ha sido asociado con la prolongación del QT y raras ocurrencias de Torsade de Pointes. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada²²⁰ (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. La coadministración de fluconazol y eritromicina está contraindicada^{162, 219} (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales debe hacerse con precaución:



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Amiodarona: La administración concomitante de fluconazol y amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si el uso concomitante de fluconazol y amiodarona es necesario, en particular con dosis altas de fluconazol (800 mg).²⁴³

El uso concomitante de los siguientes productos medicinales conlleva a tomar precauciones y hacer ajustes de la dosis:

Efecto de otros productos medicinales sobre el fluconazol

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética la coadministración de múltiples dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol produjo un aumento del 40% de las concentraciones plasmáticas de fluconazol. Un efecto de esta magnitud no debería obligar a cambiar el régimen de dosificación del fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.⁸⁰

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una disminución del 25% del área bajo la curva (ABC) y una disminución del 20% de la vida media del fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina concomitante se deberá considerar un aumento de la dosis del fluconazol.⁸⁷

Efecto de fluconazol sobre otros productos medicinales

Fluconazol es un potente inhibidor de las isoenzimas CYP2C9 y un inhibidor moderado de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP). Además, el fluconazol es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19.²⁴¹ Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionaron abajo, existe el riesgo de que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por la CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 coadministrados con fluconazol. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se usan estas combinaciones y los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. La enzima que inhibe el efecto del fluconazol persiste durante 4 a 5 días después de la discontinuación del tratamiento con fluconazol debido a la larga vida media del fluconazol^{162, 240} (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Alfentanil: En un estudio se observó una reducción de la depuración y el volumen de distribución así como la prolongación del $t_{1/2}$ del alfentanil luego del tratamiento concomitante con fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de CYP3A4 causada por fluconazol. Podría ser necesario un ajuste de la dosificación de alfentanil.^{167, 218}



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y la nortriptilina. La 5- nortriptilina y/o la S-amitriptilina se pueden medir al comienzo de la terapia combinada y después de 1 semana. Se deberá ajustar la dosificación de amitriptilina/nortriptilina si es necesario. ^{168, 169, 170, 171, 218}

Anfotericina B: La administración en conjunto de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos arrojó los siguientes resultados: Un pequeño efecto antimicótico aditivo en la infección sistémica con *Candida albicans*, ausencia de interacción en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus* ²³⁹. Se desconoce el significado clínico de los resultados obtenidos en estos estudios. ^{172, 218}

Anticoagulantes: En un estudio de interacción fluconazol aumentó el tiempo de protrombina (12%) después de la administración de warfarina a varones sanos. En la experiencia post marketing, igual que sucede con otros antimicóticos azólicos, se ha informado de eventos hemorrágicos (equimosis, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), en asociación con aumentos del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol al mismo tiempo con warfarina. El tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos o indanediona²⁴¹ debe ser cuidadosamente monitoreado. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de estos anticoagulantes. ^{60-64, 218, 241}

Azitromicina: En un estudio abierto, aleatorizado, cruzado en tres vías en 18 sujetos sanos se valoró el efecto de una única dosis oral de 1200 mg de azitromicina sobre la farmacocinética de una dosis única oral de 800 mg de fluconazol así como los efectos del fluconazol sobre la farmacocinética de la azitromicina. No hubo interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina. ¹⁴⁸

Benzodiazepinas (acción corta): Luego de la administración oral de midazolam, el fluconazol produjo un aumento sustancial de las concentraciones del midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre el midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral de fluconazol que con el fluconazol dado por vía intravenosa. Si se necesita la terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes tratados con fluconazol, se deberá dar consideración a la reducción de la dosificación de la benzodiazepina, y vigilar adecuadamente a los pacientes. ^{65, 78, 79}

Fluconazol aumenta el ABC del triazolam (dosis única) en aproximadamente 50%, la $C_{máx}$ en 20-32% y el $t_{1/2}$ en 25% a 50 % debido a la inhibición del metabolismo del triazolam. Puede ser necesario hacer el ajuste de la dosificación de triazolam. ^{173,175, 218}

Carbamazepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento de 30% en la concentración sérica de la carbamazepina. Existe



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

el riesgo de que sobrevenga toxicidad de la carbamazepina. Se puede requerir ajustar la dosificación de la carbamazepina dependiendo de las mediciones de la concentración/efecto.^{176, 180, 218}

Bloqueadores de los canales del calcio: Ciertos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino verapamilo y felodipino) son metabolizados por la CYP3A4. Fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos.^{162, 218}

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg) la $C_{\text{máx}}$ y el ABC del celecoxib aumentaron 68% y 134%, respectivamente. Puede ser necesaria la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.^{181, 218}

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración y el ABC de la ciclosporina. Esta combinación puede ser usada reduciendo la dosificación de la ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.^{182, 187, 218}

Ciclofosfamida: La terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol da lugar a un aumento de las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica. La combinación puede ser usada pero teniendo en cuenta el riesgo del aumento de las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica.^{188, 218}

Fentanilo: Se informó de un caso mortal de una posible interacción fentanilo y fluconazol. El autor consideró que el paciente falleció por intoxicación con fentanilo. Además, en un estudio aleatorizado cruzado con doce voluntarios sanos se demostró que fluconazol retrasó significativamente la eliminación del fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria.^{189, 191, 218}

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre la CYP3A4.^{192, 219}

Inhibidores de la reductasa HMG-CoA: El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta cuando el fluconazol se coadministra con inhibidores de la reductasa HMG-CoA metabolizados a través de la CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de la CYP2C9, como la fluvastatina. Si la terapia concomitante es necesaria, el paciente deberá ser observado por síntomas de miopatía y rabdomiolisis y deberá ser monitoreada la creatinina quinasa. Los inhibidores de la reductasa HMG-CoA deberá ser discontinuada si se observa un incremento marcado en la creatinina quinasa o se diagnostica o sospecha miopatía/rabdomiolisis.^{176, 193, 198, 200, 218, 239}



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Losartán: Fluconazol inhibe el metabolismo del losartán a su metabolito activo (E-3174), el cual es responsable de la mayoría del antagonismo del receptor de angiotensina II que tiene lugar durante el tratamiento con losartán. Se debe monitorear continuamente la presión arterial del paciente.^{201, 202, 218, 239}

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de la metadona. Puede ser necesario el ajuste de la dosificación de metadona.^{203, 205, 218}

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides: La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se coadministraron con fluconazol comparado con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se coadministró con ibuprofeno racémico (400 mg) comparado con la administración de ibuprofeno racémico solo.^{206, 207, 218}

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) que son metabolizados por la CYP2C9 (por ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorear continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con AINEs. Ajuste de dosis de AINEs puede ser necesaria.¹⁶²

Olaparib: Los inhibidores moderados de la CYP3A4 como el fluconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de olaparib; no se recomienda su uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg, dos veces al día.²⁴²

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado usando múltiples dosis de fluconazol. No hubo efectos relevantes sobre el nivel hormonal en un estudio de 50 mg de fluconazol, en tanto que con 200 mg al día, las ABC de etinilestradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. Es improbable que las múltiples dosis de fluconazol a estas dosis tengan efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.^{81-84,}

Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la coadministración se deberá vigilar la concentración sérica de la fenitoína con el fin de evitar la toxicidad por fenitoína.^{85, 87,}

Prednisona: Hubo un reporte de un caso en que un paciente trasplantado de hígado tratado con prednisona presentó una insuficiencia corticosuprarrenal aguda cuando se suspendió una terapia de 3 meses con fluconazol. Es de suponer que la discontinuación del fluconazol causó un aumento de la actividad de la CYP3A4, lo cual conllevó a un



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar la insuficiencia corticosuprarrenal cuando fluconazol es discontinuado. ^{208, 218}

Rifabutina: Han habido reportes de la existencia de una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutin, lo cual conlleva un aumento en los niveles séricos de rifabutin de hasta 80%. Se han producido algunos informes de uveítis en pacientes a los cuales se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y fluconazol de forma concomitante deben ser monitoreados cuidadosamente. ^{86, 209, 218}

Saquinavir: Fluconazol aumenta el ABC de saquinavir en aproximadamente 50%, la $C_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente 55% y reduce la depuración de saquinavir en aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por la CYP3A4 y la inhibición de la P-glucoproteína. El ajuste en las dosis de saquinavir puede ser necesaria ^{210, 211}

Sirolimus: Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del sirolimus presumiblemente por la inhibición del metabolismo de sirolimus a través de la CYP3A4 y la P-glucoproteína. Esta combinación puede ser usada haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo del efecto/mediciones de la concentración. ^{212, 215, 218}

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la vida media sérica de las sulfonilureas orales administradas de forma concomitante (e.g., clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda la vigilancia frecuente de la glicemia y la reducción adecuada de la dosificación de la sulfonilurea durante la coadministración. ^{88-91, 218}

Tacrolimus: Fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas del tacrolimus administrado por vía oral hasta 5 veces, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través de la CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimus se da por vía intravenosa. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosificación del tacrolimus administrado por vía oral dependiendo de la concentración del tacrolimus. ^{92, 164, 165, 218}

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días resultó en una disminución del 18% de la tasa media de depuración plasmática de la teofilina. Los pacientes que están recibiendo teofilina en altas dosis o tienen un riesgo alto de toxicidad por teofilina deberán ser observados en



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

busca de signos de toxicidad de la teofilina mientras que reciben fluconazol, y modificar adecuadamente la terapia si se desarrollan signos de toxicidad.⁹³

Tofacitinib: Los niveles de tofacitinib son incrementados cuando Tofacitinib es coadministrado con medicamentos que resultan tanto en la inhibición moderada de la CYP3A4 y una inhibición de la CYP2C19 (Ejemplo fluconazol)^{237, 241} El ajuste en las dosis de tofacitinib podría ser necesario.^{237,238}

Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ej, vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, la cual posiblemente se debe a un efecto inhibitorio sobre la CYP3A4.^{162, 218}

Vitamina A: Con base en un reporte de caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido all-trans-retinoide (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se presentó efectos indeseables relacionados del sistema nervioso central (SNC) en forma de pseudotumour cerebri, el cual desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de efectos indeseables relacionados del SNC.^{216, 218}

Voriconazol: (Inhibidor de la CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A4) La administración simultánea por vía oral de voriconazol (400 mg cada 12h por 1 día, luego 200 mg cada 12h por 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg al primer día, luego 200 mg cada 24h por 4 días) a 8 sujetos masculinos sanos resultó en un incremento en la concentración y ABC τ de voriconazol por un promedio de 57% (90% IC :20%, 107) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio clínico de seguimiento sobre la participación de 8 sujetos masculinos, dosis reducida y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol no eliminan o disminuyen este efecto. La administración concomitante de voriconazol y fluconazol a cualquier dosis no es recomendada.^{235, 236, 239}

Zidovudina: Fluconazol aumenta la C_{máx} y el ABC de la zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución aproximada de 45% de la depuración de la zidovudina oral. La vida media de la zidovudina también se prolongó en aproximadamente 128% luego de la terapia combinada con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.^{94, 217, 218}

Los estudios de interacción han demostrado que cuando se coadministra fluconazol oral con alimentos, cimetidina, antiácidos o luego de la irradiación corporal total para trasplante de la médula ósea, no ocurre un impedimento de la absorción del fluconazol clínicamente significativo.^{96 - 99}



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Los médicos deben estar conscientes de que no se han llevado a cabo estudios de interacción fármaco a fármaco con otros medicamentos, pero que dichas interacciones pueden tener lugar.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Deberá evitarse el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.¹⁵⁴

Deberá considerarse medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres en edad fértil las cuales deberán ser continuadas durante todo el período de tratamiento y durante aproximadamente una semana (5 a 6 semividas) después de la dosis final.¹⁵⁴

Se han reportado casos de aborto espontáneo y anomalías congénitas en lactantes cuyas madres fueron tratadas con 150 mg de fluconazol en dosis única o repetida en el primer trimestre.¹⁵⁴

Se han producido informes de múltiples anomalías congénitas en bebés cuyas madres habían recibido tratamiento durante 3 meses o más con dosis altas (400 mg/día a 800 mg/día) de fluconazol para coccidioidomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no está clara. Se han observado efectos adversos fetales en animales sólo a altas dosis asociadas con toxicidad materna.¹⁰⁰ No hubo efectos fetales con 5 mg/kg o 10 mg/kg; se observaron incrementos en variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retardos en la osificación con 25 mg/kg y 50 mg/kg y más. Con dosis de entre 80 mg/kg (aproximadamente 20-60 veces la dosis humana recomendada) y 320 mg/kg se aumentó la embrioletalidad en ratas y las anomalías fetales incluyeron costillas onduladas, paladar fisurado y anomalía de la osificación craneofacial. Estos efectos concuerdan con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y pueden ser el resultado de efectos conocidos de disminución de los estrógenos sobre el embarazo, la organogénesis y el parto.¹⁰¹

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con una dosis estándar de Fluconazol (<200 mg/día) administrada ya sea como una dosis única o en dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestra efectos indeseables sobre el feto. No obstante lo anterior, deberá evitarse la administración de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones fúngicas graves o que supongan un riesgo para la vida, esto último sólo si el efecto beneficioso previsto por el uso de fluconazol puede superar los posibles riesgos para el feto.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Casos reportados publicados describen un patrón distintivo y poco común defectos de nacimiento entre los lactantes cuya madre recibió altas dosis de (400-800 mg por día) de fluconazol durante la mayoría o todo el primer trimestre de embarazo. Las características que se observan en los lactantes incluyen: braquicefalia, facies anormal, desarrollo craneal anormal, paladar fisurado, femorales arqueados, costillas y huesos largos delgados, artrogriposis y enfermedad cardíaca congénita.²²²⁻²³⁴

Uso durante la lactancia

Se encontró fluconazol en la leche humana en concentraciones similares a las del plasma (ver Sección 5.2). , razón por la cual no se recomienda su uso en madres que amamantan.¹⁰²

Las concentraciones de fluconazol en leche materna son tan altas como las concentraciones plasmáticas, por lo que no se recomienda el empleo de fluconazol por parte de la madre durante el período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas

Al conducir vehículos u operar maquinarias se deberá tener en cuenta que ocasionalmente pueden sobrevenir mareo o convulsiones.^{199, 218}

4.8 Reacciones adversas

El fluconazol es generalmente bien tolerado.^{12, 14, 22, 103}

En algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedades serias subyacentes como SIDA y cáncer, también se han observado anomalías en los resultados de las pruebas de función renal y hematológica y anomalías hepáticas (véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso) durante el tratamiento con fluconazol y los agentes comparativos, pero no están claros el significado clínico y la relación con el tratamiento.^{2,8,37,53,54,103}

Se han observado e informado los siguientes efectos indeseables durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $\leq 1/1,000$); muy raro ($\leq 1/10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).²³⁹

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Efectos indeseables
---------------------------------------------	-------------------	----------------------------



3897/23022018
 3895/23022018
 3891/23022018
 3893/23022018

Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Raro	Agranulocitosis, ¹⁰⁹ leucopenia, ¹⁰⁷ neutropenia, ¹⁰⁹ trombocitopenia ¹⁰⁸
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Anafilaxis, angioedema ^{69,70}
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raro	Hipertrigliceridemia, ⁷³ hipercolesterolemia, ⁷² hipocalcemia ^{74, 218}
Trastornos psiquiátricos	Infrecuente	Insomnio, ²¹⁸ somnolencia ²¹⁸
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea ¹⁰⁴
	Infrecuente	Convulsiones, ¹⁰⁵ mareo, ⁶⁶ parestesias, ²¹⁸ disgeusia ⁷⁵
	Raro	Temblor ²¹⁸
Trastornos del oído y el laberinto	Infrecuente	Vértigo ²¹⁸
Trastornos cardiacos	Raro	Torsade de Pointes, prolongación del QT
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito ⁶⁸
	Infrecuente	Dispepsia, ⁶⁷ flatulencia, boca seca ²¹⁸
Trastornos hepato biliares	Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Infrecuente	Colestasis, ²¹⁸ ictericia, aumento de la bilirrubinas
	Raro	Toxicidad hepática, incluidos raros casos de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular ²¹⁸
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
	Infrecuente	Prurito, ⁷¹ urticaria, ¹⁴⁶



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

		diaforesis, ²¹⁸ erupción medicamentosa ^{a, 218}
	Raro	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, dermatitis exfoliativa, ²¹⁸ edema facial, alopecia ¹⁰⁶
	Desconocido	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) ²⁴¹
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Infrecuente	Mialgia ²¹⁸
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Infrecuente	Fatiga, ²¹⁸ malestar general, ²¹⁸ astenia, ²¹⁸ fiebre ²¹⁸

^a Incluida la erupción fija por medicamentos²⁴¹

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de los eventos adversos y las anomalías de laboratorio registradas durante los estudios clínicos en niños son comparables a los observados en adultos.

4.9 Sobredosis

Se han reportado sobredosis con fluconazol acompañada de alucinaciones y comportamiento paranoide.^{76, 77, 110, 218}

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

Fluconazol se excreta principalmente a través de la orina; la diuresis de volumen forzado probablemente incrementaría la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente 50%.¹¹¹⁻¹¹⁴



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados triazólicos, Código ATC J02AC.

Fluconazol, un agente antimicótico triazólico, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esterol por el hongo.¹¹⁵

Fluconazol administrado tanto por vía oral como por vía intravenosa fue activo en diversos modelos de infección micótica en animales. Se ha demostrado actividad contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Candida* spp, incluidas candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos; infecciones por *C. neoformans*, incluidas las intracraneales; con *Microsporium* spp; y con *Trichophyton* spp. También se ha demostrado que el fluconazol es activo en modelos animales de micosis endémicas, incluidas las infecciones con *Blastomyces dermatitides*; con *Coccidioides immitis*, incluyendo la infección intracraneal; y con *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunosuprimidos.¹¹⁶

Han sido reportados casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de la *C. albicans*, las cuales suelen tener una insensibilidad inherente al fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Dichos casos pueden requerir una terapia antimicótica alternativa.^{117,118}

El fluconazol tiene una alta especificidad por las enzimas del hongo dependientes del citocromo P-450.^{115,119} Se ha demostrado que el fluconazol en dosis de 50 mg al día hasta por 28 días no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en los machos o las concentraciones de esteroides en hembras de edad reproductiva.^{81, 120, 121} El fluconazol en dosis de 200 mg a 400 mg al día no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en voluntarios sanos de sexo masculino. Estudios de interacción con antipirina indican que las dosis únicas o múltiples de fluconazol 50 mg no afectan su metabolismo.^{122,123}

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares luego de la administración por vía intravenosa u oral.^{111, 124, 125} Después de la administración oral el fluconazol es bien absorbido, y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) son de más de 90% de los niveles que se alcanzan después de la administración intravenosa.^{124, 126} La absorción oral no es afectada por la ingestión



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

concomitante de alimentos.⁹⁶ El pico de concentraciones plasmáticas en el estado de ayuno se presentan entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas.¹²⁷⁻¹²⁹ Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis.^{120, 130-132} Hacia el día 4-5 se alcanza 90% de los niveles del estado estacionario con múltiples dosis una vez al día.¹¹⁶

La administración de dosis de carga (en el Día 1) de dos veces la dosis diaria usual permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estacionario hacia el día 2.^{133,134} El volumen de distribución aparente se aproxima al del agua corporal total.^{111, 135} La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11-12%).^{92, 93, 111, 135-136}

El fluconazol alcanza buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados.^{111, 129} Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos.^{92, 93, 120, 121, 133-137} En pacientes con meningitis por hongos los niveles de fluconazol en el líquido cerebrospinal (LCE) son de aproximadamente 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.^{1, 132}

Se alcanzan altas concentraciones de fluconazol en la piel, por encima de las concentraciones séricas en el estrato córneo, la epidermis-dermis y la glándula sudorípara. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. Con dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento la concentración seguía siendo de 5,8 µg/g. Con la dosis de 150 mg una vez a la semana, la concentración de fluconazol en estrato córneo en el Día 7 fue de 23,4 µg/g y 7 días después de la segunda dosis seguía siendo de 7.1 µg/g.¹³⁸

La concentración de fluconazol en las uñas después de 4 meses de 150 mg dosificación una vez a la semana fue de 4,05 µg/g en uñas sanas y 1,8 µg/g en uñas enfermas; y el fluconazol seguía siendo medible en muestras de uñas 6 meses después del término de la terapia.²⁹

La principal ruta de excreción es la renal: aproximadamente 80% de la dosis administrada aparece en la orina en forma de fármaco no modificado.^{125, 139} La depuración del fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.^{112, 125}

La prolongación en la vida media de eliminación plasmática sirve de base para la terapia con dosis única para la candidiasis vaginal, una vez al día y una vez a la semana para otras indicaciones.¹²⁷⁻¹²⁹



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

En un estudio se compararon las concentraciones en saliva y en plasma de una dosis única de 100 mg de fluconazol administrada en una cápsula o en suspensión oral mediante enjuague y retención en la boca durante 2 minutos seguido de deglución. La máxima concentración de fluconazol en saliva después de la suspensión se observó 5 minutos después de la ingestión, y fue 182 veces más alta que la máxima concentración en saliva después de la cápsula, la cual tuvo lugar 4 horas después de la ingestión. Después de cerca de 4 horas, las concentraciones de fluconazol en saliva fueron similares. El ABC (0-96) media en la saliva fue significativamente más alta después de la suspensión que después de la cápsula. No hubo diferencia significativa en la velocidad de eliminación de la saliva o en los parámetros farmacocinéticos del plasma entre las dos formulaciones.¹³⁹

Farmacocinética en niños¹⁴⁰

En niños se han informado los siguientes datos farmacocinéticos:

Edad estudiada	Dosis (mg/kg)	Vida media (horas)	ABC (µg.h/mL)
11 días – 11 meses	Única-IV 3mg/kg	23,0	110,1
9 meses- 13 años	Única-Oral 2mg/kg	25,0	94,7
9 meses- 13 años	Única-Oral 8mg/kg	19,5	362,5
5 años – 15 años	Múltiple-IV 2mg/kg	17,4*	67,4*
5 años – 15 años	Múltiple-IV 4mg/kg	15,2*	139,1*
5 años – 15 años	Múltiple-IV 8mg/kg	17,6*	196,7*
Edad media 7 años	Múltiple-Oral 3mg/kg	15,5	41,6

*Denota día final

En bebés prematuros (edad gestacional cercana a las 28 semanas), la administración intravenosa de fluconazol en dosis de 6 mg/kg fue administrada cada tercer día durante un máximo de cinco dosis mientras que los prematuros estaban en la unidad de cuidados intensivos. La vida media (hora) fue de 74 (intervalo 44-185) en el Día 1, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (intervalo 30-131) en los Días 7 y 47 (intervalo 27-68) en el Día 13.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

El ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) fue de 271 (intervalo 173-385) en el Día 1, y aumentó con una media de 490 (intervalo 292-734) en el Día 7 y disminuyó con una media de 360 (intervalo 167-566) en el día 13.

El volumen de distribución (mL/kg) fue de 1183 (intervalo 1070-1470) en Día 1, el cual aumentó con el tiempo hasta una media de 1184 (intervalo 510-2130) en el Día 7 y 1328 (intervalo 1040-1680) en el Día 13.

Farmacocinética en ancianos¹⁵¹

Se hizo un estudio de farmacocinética en 22 sujetos, de 65 años de edad o más que recibieron una dosis única oral de 50 mg de fluconazol. Diez de ellos recibían diuréticos concomitantes. La $C_{\text{máx}}$ fue de $1,54 \mu\text{g}/\text{mL}$ y se presentó a las 1,3 horas post-dosis. La media del ABC fue de $76,4 \pm 20,3 \text{ mcg}\cdot\text{h}/\text{mL}$, y la media de la vida media terminal fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos informados para voluntarios sanos más jóvenes de sexo masculino. La coadministración de diuréticos no alteró en grado significativo el ABC o la $C_{\text{máx}}$. Además, la depuración de creatinina ($74 \text{ mL}/\text{min}$), el porcentaje de fármaco recuperado sin cambios en la orina (0-24 hr, 22%) y los estimativos de depuración renal del fluconazol ($0,124 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$) para los ancianos en general fueron más bajos que en los voluntarios más jóvenes. De esta manera, la alteración de la disposición del fluconazol en los ancianos parece estar relacionada con una disminución de la función renal que es característica de este grupo. Una gráfica de la vida media terminal de eliminación de cada sujeto frente a su depuración de creatinina comparada con la curva de la vida media predictiva – depuración de creatinina derivada de sujetos normales y de sujetos con grados diversos de insuficiencia renal indicó que 21 de 22 sujetos cayeron dentro del límite de confianza de 95% de las curvas de vida media predictiva – de depuración creatinina. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que los valores más altos de los parámetros farmacocinéticos observados en los sujetos ancianos comparados con los voluntarios jóvenes sanos de sexo masculino se deben a la disminución de la función renal esperada en los ancianos.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis¹⁴¹

Fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses en dosis de 2,5, 5 o 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (aproximadamente 2-7 veces la dosis humana recomendada). Las ratas machos



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis ^{142, 143}

Fluconazol, con o sin activación metabólica, dio negativo en las pruebas de mutagenicidad en 4 cepas de *Salmonella typhimurium*, y en el sistema de linfoma de ratón L5178Y.²³⁹ Los estudios citogenéticos in vivo (células de médula ósea murina, luego de la administración oral de fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos al fluconazol a 1000 µg/mL) no mostraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

Deterioro de la fertilidad ^{144, 145}

Fluconazol no afectó la fertilidad en ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diaria de 5, 10 o 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5 mg/kg, 25 mg/kg o 75 mg/kg, aunque el comienzo del trabajo de parto se retrasó levemente con la dosis de 20 mg/kg por vía oral. En un estudio perinatal intravenoso en ratas con dosis de 5 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, se observaron distocia y prolongación del parto en unas pocas hembras con 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 veces la dosis humana recomendada) y 40 mg/kg, pero no con 5 mg/kg. Los trastornos del parto se vieron reflejados por un ligero aumento en el número de cachorros mortinatos y la disminución de la supervivencia neonatal en estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en las ratas concuerdan con la propiedad de disminuir los estrógenos que es específica de esta especie con las dosis altas de fluconazol. Dicho cambio hormonal no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol (véase la Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Lista de excipientes

Diflucan cápsulas 50 mg:

Almidón de maíz, colorante azul patente V (E-131), dióxido de titanio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio vegetal, gelatina animal, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, óxido de hierro negro, c.s.

Diflucan cápsulas 150 mg:

Almidón de maíz, colorante azul patente V (E131), dióxido de titanio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio vegetal, gelatina animal, lactosa, lauril sulfato de sodio, óxido de hierro negro, c.s.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Diflucan cápsulas 200 mg:

Almidón de maíz, colorante FD&C azul N°2, colorante FD&C rojo N°3, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, lauril sulfato de sodio, óxido de hierro negro, c.s.

Diflucan solución inyectable I.V. 2 mg/mL:

Agua para inyectables, cloruro de sodio, c.s.

6.2 Incompatibilidades

El fluconazol en administración intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

- a) Dextrosa 20%
- b) Solución de lactato de Ringer
- c) Solución de Hartmann
- d) Cloruro de potasio en dextrosa
- e) Bicarbonato de sodio 4,2%
- f) Aminofusina
- g) Solución salina normal

El fluconazol se puede infundir a través de una vía ya existente con una de las soluciones arriba mencionadas. Si bien no se han anotado incompatibilidades específicas, no se recomienda mezclar con otro medicamento antes de administrar.

6.3 Período de eficacia

DIFLUCAN[®] Cápsulas 50 mg: 60 meses
DIFLUCAN[®] Cápsulas 150 mg: 48 meses
DIFLUCAN[®] Cápsulas 200 mg: 60 meses
DIFLUCAN[®] Solución Inyectable I.V. 2 mg/mL: 60 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Guárdese a temperatura por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Diflucan cápsulas:

Estuche de cartulina impresa conteniendo blíster de PVC con respaldo de aluminio impreso



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

Diflucan solución inyectable I.V. 2 mg/mL:

Estuche de cartulina impreso que contiene un frasco ampolla de vidrio claro neutro tipo I, etiquetado, con tapón de goma siliconada y sello de aluminio. Estuche de cartulina impresa que contiene frasco ampolla de vidrio claro neutro tipo I con tapón gris, etiquetado, que contiene solución para infusión intravenosa.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDSv13.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

REFERENCIAS

1. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* March 1988; 32(3):369-373.
2. Stern JJ, Hartman BJ, Sharkey P, et al. Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: Experience with 22 patients. *Amer J Med.* Oct 1988; 85:477-480.
3. Byrne WR, Wajszczuk CP. Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Successful treatment with fluconazole after failure of amphotericin B. *Ann Intern Med.* March 1988; 108(3):384-385.
4. Classen DC, Burke JP, Smith CB. Treatment of coccidioidal meningitis with fluconazole. *J Infect Dis.* Oct 1988; 158(4):903-904.
5. Van't Wout JW, DeGraeff-Meeder ER, Paul LC, et al. Treatment of two cases of cryptococcal meningitis with fluconazole. *Scand J Infect Dis.* 1988; 20(2):193-198.
6. Fluconazole IRD. Volume 4.6. August 1988; Protocol 152. pp. 1107-1166.
7. Fluconazole IRD. Volume 4.6. August 1988; Protocol 112. pp. 1168-1186.
8. Fluconazole IRD. Volume 4.6. August 1988; Protocol 114. pp. 1351-1386.
9. Fluconazole IRD. Volume 4.4. August 1988; Protocol 343. pp. 469-498.
10. Fluconazole IRD. Volume 4.5. August 1988; Protocol 342. pp. 857-884.
11. Isalska BJ, Stanbridge TN. Fluconazole in the treatment of candidal prosthetic valve endocarditis. *British Med J.* July 16, 1988. 297(6642):178-179.
12. Van't Wout JW, Mattie H, Van Furth R. A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections. *Scand J Infect Dis.* 1988; 20(2):193-198.
13. Urbak SF and Degn T. Fluconazole in the management of fungal ocular infection. *Ophthalmologica.* 1994; 208:147-156.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

14. Dupont B, Drouhet E. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidosis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. *J Med Vet Mycol.* Feb. 1988; 26(1):67-71.
15. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.5. May 1987; Protocols 341 and 345. pp. 1051-1166.
16. Hay RJ, Clayton YM. Fluconazole in the management of patients with chronic mucocutaneous candidosis. *Br J Dermatol.* Nov. 1988; 119(5):683-684.
17. Drew RH, Perfect JR, Gallis HA. Use of fluconazole in a patient with documented malabsorption of ketoconazole. *Clinical Pharm.* August 1988; 7(8):622-623.
18. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.5. May 1987; Protocol 347. pp. 1234-1271.
19. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.5. May 1987; Protocol 344. pp. 1198-1233.
20. Study Report, Protocol FCA-AUS-87-003, A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of oral fluconazole in the prophylaxis of recurrent oropharyngeal candidiasis in AIDS patients.
21. Marriott DJE et al. Fluconazole once a week as secondary prophylaxis against oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *Med J Aust* 1993; 158:312-316.
22. Study Report, Protocol 056-350, A non-comparative study to assess the efficacy, safety and toleration of fluconazole in the treatment of severe mucosal candidiasis in AIDS patients followed by a double-blind, placebo controlled evaluation of a single weekly dose of fluconazole in preventing recurrence of fungal infection.
23. Overview of Data to Support the Use of Diflucan (Fluconazole) in the Prophylaxis of Recurrent Vaginal Candidiasis.
24. Study Report, Protocol FCA-NY-86-003, A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of once monthly single dose fluconazole in the prophylaxis of recurrent vaginal candidiasis.
25. Study Report, Protocol FCA-CDN-88-003, A multicenter, comparative, double-blind, parallel study of the safety and efficacy of single dose intermittent prophylaxis with oral fluconazole vs. placebo in recurrent vaginal candidiasis.
26. Study Report, Protocol FCA-UK-88-013, Fluconazole in recurrent vaginal candidiasis.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

27. Study Report, Protocol 330, A multicenter, non-comparative study to assess the efficacy, safety and toleration of a single oral dose of fluconazole in the treatment of patients with frequently recurring vaginal candidiasis, followed by a double-blind, placebo-controlled evaluation of single dose fluconazole given monthly in preventing recurrence of vaginal candidiasis.
28. Study Report, Protocol FCA-NY-88-008, An open, non-comparative pilot study to access the efficacy and safety of a single oral dose of 150 mg fluconazole in men with balanitis.
29. Study Report, Protocol FCA-NY-90-012, An open, multicenter, comparative study of the efficacy and safety of fluconazole compared to clotrimazole in the treatment of patients with *Candida* balanitis.
30. Brammer KW, Multicentre Study Group. Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. June 1988; 7(3):364-367.
31. Osinus BO, Rotowa NA. Fluconazole as single-dose treatment of vulvo-vaginal candidosis. *Curr Ther Res*. June 1988; 43(6):1014-1018.
32. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.3. May 1987; Protocol 321. pp. 520-591.
33. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.3. May 1987; Protocol 322. pp. 603-647.
34. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.4. May 1987; Protocol 326. pp. 771-795.
35. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.4. May 1987; Protocol 327. pp. 831-857.
36. Fluconazole IRD. Volume 4.7. August 1988; Protocol 111. pp. 1444-1510.
37. Fluconazole IRD. Volume 4.7. August 1988; Protocol 348. pp. 1512-1640.
38. Study Report, Protocol FCA-NY-90-011, An open study of the efficacy and safety of fluconazole in the treatment of patients with onychomycosis.
39. Study Report, Protocol FCA-SF-91-001, A non-comparative study of the efficacy and safety of fluconazole in the treatment of patients with onychomycosis.
40. Fluconazole Dermal IRD Supplement, Pfizer Central Research, Sandwich. May 1988.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

41. Study Report, Protocol FCA-LA-VEN-94-001, Protocol FCA-LA-BRA-94-001A, Protocol FCA-LA-ERU-94-001A, Protocol FCA-LA-AR-94-001B, Protocol FCA-LA-BRA-94-001B, Protocol FCA-LA-VEN-94-002, Protocol FCA-LA-COL-94-002C and Protocol FCA-LA-COL-94-003A, Three Open Comparative Studies of Efficacy and Safety of Fluconazole and Ketoconazole, Itraconazole, or Clotrimazole in the Treatment of Patients with Pityriasis Versicolor.
42. Study Report, Protocol FCA-NY-90-007, An Open Comparative Study of the Efficacy and Safety of Two Fluconazole Dosage Regimens and Itraconazole in the Treatment of Patients with Pityriasis Versicolor.
43. Study Report, Protocol FCA-EG-93-001, Efficacy and Toleration of Three Dosage Regimens of Fluconazole in Pityriasis Versicolor: An Open Multicenter Study.
44. Faergemann J, Treatment of Pityriasis Versicolor with a Single Dose of Fluconazole. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: 74-75.
45. Diaz M, et al. A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. *Clin Inf Dis*, 1992. 14(Suppl. 1):68-76.
46. Pediatric IRD; Central Research, Sandwich, October 1993.
47. Study Report, Protocol 056-020, Phase I multiple dose study comparing the safety and disposition of oral fluconazole in normal volunteers to subjects with varying degrees of renal insufficiency.
48. Fluconazole Intravenous IRD. Vol. 1.2. August 1988; p.14.
49. Preliminary summary of terfenadine pharmacokinetics for Protocol No. R-0490, A multiple-dose study to determine the potential interaction of fluconazole, 400 and 800 mg, with terfenadine in healthy subjects.
50. Honig PK et al. The effect of fluconazole on the steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine in humans. *Clin Pharm Ther.* 1993; 53:630-636.
51. Preliminary fluconazole-cisapride interaction study report: Protocol 056-035: A multiple-dose study to determine the potential interaction of fluconazole 200, 400 and 800 mg with cisapride in healthy subjects.
52. Safety Report. Fluconazole and Cisapride drug interaction: An update, March 6, 1997.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

53. Safety Report. Fluconazole and Hepatic Events, June 16, 1993.
54. Safety Report. Fluconazole and Adverse Hepatic Events: An Update, May 12, 1998.
55. Safety Report. Fluconazole and Bullous/Exfoliative Adverse Skin Reactions, April 27, 1994.
56. Norris E. Serious adverse effect/fluconazole, memorandum to distribution, August 1, 1988.
57. Adverse reaction report and clinical summary of anaphylaxis occurring after administration of the antifungal agent fluconazole.
58. Van Dyke CPG, Veerman ER and Haverkamp MCM. Anaphylactic reactions to ketoconazole. *Br Med J.* 1983; 287:1673.
59. Fainstein V, Bodey GP. Cardio-respiratory toxicity due to miconazole. *Ann Intern Med.* 1980; 93:432-433.
60. Fluconazole IRD. Volume 4.3. August 1988; Protocol 233. pp. 327-361.
61. Smith AG. Potentiation of Oral Anticoagulants by ketoconazole. *British Medical Journal*, 21 January 1984: 288: p.188-189.
62. Yeh J. et. al. Potentiation of action of warfarin by itraconazole. *British Medical Journal*, 29 September 1990: 301: p.669.
63. Shenfield GM et. al. Potentiation of warfarin action by miconazole oral gel. *Aust. NJ. J. Med.* 1991: 21: p. 928.
64. Safety Report. Fluconazole and Warfarin Drug Interaction, July 28, 1999.
65. Safety Report. Fluconazole and Benzodiazepines (Short Acting), May 3, 1999.
66. Safety Report. Fluconazole and Dizziness, April 5, 1999.
67. Safety Report. Fluconazole and Dyspepsia, April 15, 1999.
68. Safety Report. Fluconazole and Vomiting, April 15, 1999.
69. Safety Report. Fluconazole and Angioedema, April 15, 1999.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

70. Safety Report. Fluconazole and Face Edema, April 15, 1999.
71. Safety Report. Fluconazole and Pruritus, April 23, 1999.
72. Safety Report. Fluconazole and Hypercholesterolemia, April 5, 1999.
73. Safety Report. Fluconazole and Hypertriglyceridemia, May 18, 1999.
74. Safety Report. Fluconazole and Hypokalemia, April 5, 1999.
75. Safety Report. Fluconazole and Taste Perversion, April 23, 1999.
76. Safety Report. Fluconazole and Overdosage, April 23, 1999.
77. Safety Report. Fluconazole and Overdosage, November 7, 1996.
78. Olkkola KT, and Neuvonen PJ. The effect of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Anesth Analg.*, 1996: 82: p. 511-516.
79. Ahonen J, Olkkola KT, and Neuvonen PJ. Effect of route of administration of fluconazole on the interaction between fluconazole and midazolam. *Eur J Clin Pharmacol.*, 1997: 51: p. 415-419.
80. Mesure R. Protocol 245. An open placebo-controlled crossover study to determine any effect of concomitant diuretic treatment on fluconazole pharmacokinetics in healthy volunteers.
81. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.2. May 1987; Protocol 217. pp. 421-460.
82. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.2. May 1987; Protocol 210. pp. 385-418.
83. Fluconazole Capsules IRD. Volume 5. May 1987; Part IVB.4, Section 3.8.2; p. 35.
84. Mesure R, Vierendeel Y. Protocol 056-244. A two-way, double-blind, placebo-controlled, crossover study to investigate the effect of orally administered fluconazole (200 mg daily) on the plasma concentration profile of an oral contraceptive in healthy female volunteers.
85. Schentag JJ, Blum RA, Harrison NJ. Protocol 007. Phase I study of the effect of fluconazole on the disposition of phenytoin.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

86. Safety Report. Fluconazole and Rifabutin drug interaction, July 18, 1997.
87. Gerber N. Protocol 008. Phase I study of the effect of concomitant rifampin therapy on the disposition of fluconazole.
88. Fluconazole IRD. Volume 4.2. August 1988; Protocol 226A. pp. 98-133.
89. Mesure R. Protocol 238. A volunteer-blind, placebo-controlled study to assess potential interaction between fluconazole and chlorpropamide in healthy male volunteers.
90. Mesure R. Protocol 236. A volunteer-blind, placebo-controlled study to assess potential interaction between fluconazole and glibenclamide in healthy male volunteers.
91. Mesure R. Protocol 237. A volunteer-blind, placebo-controlled study to assess potential interaction between fluconazole and glipizide in healthy male volunteers.
92. Safety Report. Fluconazole and Tacrolimus drug interaction, July 14, 1997.
93. Final Study Report, Protocol 056-015. Hunt TL, Adams MA, Holmes GB. Phase I study of the effect of chronically administered fluconazole on the clearance of theophylline in normal healthy volunteers.
94. Sahai J, et al. Effect of fluconazole on zidovudine pharmacokinetics in patients infected with human immunodeficiency virus. JID 1994; 169:1103-1107.
95. Safety Report. Fluconazole and Astemizole drug interaction, January 16, 1997.
96. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.1. May 1987; Protocol 203. pp. 85-102.
97. Fluconazole IRD. Volume 4.3. August 1988; Protocol 004. pp. 455-467.
98. Powles RL. Protocol 234. A study to assess the absorption and pharmacokinetics of oral fluconazole in subjects who have undergone autologous bone marrow transplantation.
99. Mesure R. Protocol 242. An open two-way crossover study to investigate the pharmacokinetics of 100 mg fluconazole when administered as a single oral dose alone or with antacids in healthy volunteers.
100. Safety Report. Fluconazole and Congenital Abnormalities, May 30, 1996.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

101. Fluconazole: R63037: Embryotoxicity and Tetratogenicity study in Sprague-Dawley Rats.
102. Fluconazole NDA. Volume 1.7. December 30, 1992. pp. 363-479
103. Sugar AM, Saunders C. Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Amer J Med.* Oct. 1988; 85:481-489.
104. Safety Report. Fluconazole and Headache, April 28, 1994.
105. Safety Report. Fluconazole and Seizures, April 28, 1994.
106. Safety Report. Fluconazole and Alopecia, April 26, 1994.
107. Safety Report. Fluconazole and Leukopenia, January 21, 1994.
108. Safety Report. Fluconazole and Thrombocytopenia, January 27, 1994.
109. Safety Report. Fluconazole and Agranulocytosis and Neutropenia, September 14, 1995.
110. CIOMS Suspect Adverse Reaction Report #RIC790, November 22, 1993.
111. Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* Nov. 1985; 28(5):648-653.
112. Fluconazole Capsules IRD. Volume 3. May 1987; Part IIG, Study 14. pp. 1790-1800.
113. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.2. May 1987; Protocol 208. pp. 291-351.
114. Fluconazole Capsules IRD. Volume 5. May 1987; Section 3.6. pp 33-34.
115. Marriott MS, Pye GW, Richardson K, et al. The activity of fluconazole (UK-49,858), a novel bis-triazole antifungal and ketoconazole against fungal and mammalian sterol C14 demethylases. In: Iwata K, Bossche H Vandén, eds.: *In vitro and in vivo evaluation of antifungal agents*, Amsterdam, Elsevier, 1986:143-146.
116. Fluconazole Capsules IRD. Volume 3. May 1987; pp. 1598-1603, 1641-1644.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

117. Bille, J, Glauser, M.P., and the Fluconazole Global Susceptibility Study Group. Evaluation of the susceptibility of Pathogenic *Candida* Species to Fluconazole *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, Dec. 1997; 16(12):924-928.
118. Rex, J. Rinaldi, M.G, Pfaller, M.A. Resistance to *Candida* Species to Fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 1995:1-8.
119. Houston JB, Humphrey MJ, Matthew DE, et al. Comparison of two azole antifungal drugs, ketoconazole and fluconazole, as modifiers of rat hepatic mono-oxygenase activity. *Biochem Pharmacol.* 1988; 37(3):401-408.
120. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.1. May 1987; Protocol 205. pp. 168-203.
121. Hanger DP, Jevons S, Shaw JTB. Fluconazole and testosterone: In vivo and in vitro studies. *Antimicrob Agents Chemother.* May 1988; 32(5):646-648.
122. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.2. May 1987; Protocol 209. pp. 353-382.
123. Purba HS, Back DJ. Effect of fluconazole (UK-49,858) on antipyrine metabolism. *Brit J Pharmacol.* 1986; 21:603.
124. Fluconazole Capsules IRD. Volume 3. May 1987; Study 4. pp. 1703-1710.
125. Fluconazole Capsules IRD. Volume 3. May 1987; Study 6. pp. 1718-1723.
126. DeFernandez EP, Patino MM, Graybill JR, et al. Treatment of cryptococcal meningitis in mice with fluconazole. *J Antimicrob Chemother.* 1986; 18(2):261-270.
127. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.1. May 1987; Protocol 201. pp. 32-61.
128. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.2. May 1987; Protocol 207. pp. 236-282.
129. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.1. May 1987; Part IVA, Protocol 206. pp. 207-233.
130. Foulds G, Wajszczuk C, Weidler DJ, et al. Steady state parenteral kinetics of fluconazole in man. In: Georgiev VS, ed.: First International Conference on Drug Research in Immunologic and Infectious Diseases. Antifungal drugs: Synthesis, preclinical and clinical evaluation. Garden City, NY, Oct. 8-10, 1987. New York Academy of Science: 1987; p.6.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

131. Perfect JR, Savani DV, Durack DT. Comparison of itraconazole and fluconazole in treatment of cryptococcal meningitis and candida pyelonephritis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* April 1986; 29(4):579-583.
132. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.1. May 1987; Part IVA, Protocol 204. pp. 104-165.
133. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.3. August 1988; Protocol 001. pp. 363-391.
134. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.3. August 1988; Protocol 003. pp. 394-434.
135. Marriott MS, Humphrey MJ, Tarbit MH. UK-49,858: A new triazole antifungal drug with novel pharmacokinetics properties in laboratory animals. In: Ishigami J, ed.: *Recent Advances in Chemotherapy.* Tokyo, University of Tokyo Press: 1985; 1934-1935.
136. Richardson K, Andrews RJ, Marriott MS, et al. Correlation of in vitro and in vivo activity of azole antifungals. In: Iwata K, Bossche H Vanden, eds.: *In vitro and in vivo evaluation of antifungal agents,* Amsterdam, Elsevier, 1986:147-149.
137. Fluconazole Capsules IRD. Volume 4.2. August 1988; Part IVA, Protocol 228. pp. 226-253.
138. Faergemann J and Laufen H. Levels of fluconazole in serum, stratum corneum, epidermis-dermis (without corneum) and eccrine sweat. *Clin Exper Derm.* 1993; 18:102-106.
139. Study Report, Protocol FCA-MACK-93-003, Pharmacokinetics of fluconazole in human plasma and saliva - Comparison of capsule and oral suspension.
140. Fluconazole IRD, Volume 1 of 3, Pediatric Claim: p. 36-43.
141. Fluconazole IRD-2, August 1988, Volume 3.5. pp. 1348 and 1350.
142. Fluconazole IRD-1, May 1987, Volume 2.4. p. 1564.
143. Fluconazole IRD-2, August 1988, Volume 3.5. p. 1335.
144. Fluconazole IRD-1, May 1987, Volume 2.4. p. 1165.
145. Fluconazole IRD-2, August 1988, Volume 3.5. pp. 1264 and 1392.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

146. Safety Report. Fluconazole and Urticaria, November 30, 2001.
147. Safety Analysis Report: QT Prolongation and Torsades de Pointes Reported with Fluconazole. Report date: 27 June 2003.
148. Final Study Report: Protocol 066-086. A Study to Assess the Effect of Coadministration of a 1200 mg Dose of Azithromycin on the Pharmacokinetics of Fluconazole. Report date: 7 January 1999.
149. Final Study Report: Protocol 056-034. A Multiple-Dose Study to Determine the Potential Interaction of Fluconazole 200, 400 and 800 mg with Cisapride in Healthy Subjects. Report date: 16 August 2000.
150. Tett S, Moore S, Ray J. Pharmacokinetics and Bioavailability of Fluconazole in Two Groups of Males with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Compared with Those in a Group of Males without HIV Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Aug. 1995, p. 1832-1841 Vol. 39, No. 8.
151. Study Report: Protocol 212. An Open Non-Comparative Study to Assess the Safety, Tolerantion and Pharmacokinetics of Fluconazole Administration as a Single 50 mg Oral Dose in Elderly Subjects and to Determine any Effect of Concomitant Diuretic Therapy.
152. Khazan M & Mathis AS: Probable cause of torsades de pointes induced by fluconazole. *Pharmacotherapy* 2002; 22(12):1632-1637.
153. C. Fasano, J. O'Keeffe, D. Gibbs, Fluconazole Treatment of Neonates and Infants with Severe Fungal Infections Not Treatable with Conventional Agents. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* Vol. 13, 1994 351-354.
154. 2.5 Clinical Overview: To support updates to sections 4.4 and 4.6 of the Fluconazole CDS, November 2016.
155. Wassmann S, Nickenig G & Bohm M: Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole. *Ann Intern Med* 1999; 131:797.
156. Wells C, Lever AML. Dose-dependent fluconazole hepatotoxicity proven on biopsy and rechallenge. *J Infect* 1992; 24: 111-12.
157. Jacobson MA, et al. Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. *Am J Med* 1994; 96: 188-90.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

158. Holmes J, Clements D. Jaundice in HIV positive haemophiliac. *Lancet* 1989; i: 1027.
159. Franklin IM, et al. Fluconazole-induced jaundice. *Lancet* 1990; 336: 565.
160. Bronstein J-A, et al. Fatal acute hepatic necrosis due to dose-dependent fluconazole hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1266-7.
161. Debruyne D, Ryckelynek J-P. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 10-27.
162. Indiana University School of Medicine, Division of Clinical Pharmacology: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp>. Accessed May 7, 2009.
163. EMEA Volume 3 B Guidelines, Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use, July 2003.
164. Gondo H, Okamura C, Shimoda K et al: Acquired Pelger-Huet anomaly in association with concomitant tacrolimus and fluconazole therapy following allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1255-57.
165. Manez R, Martin M, Raman V et al: Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506. *Transplantation* 1994; 52:1521-23.
166. Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Ko JW, Flockhart DA Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 May; 285(2):428-37.).
167. Palkama VJ; Isohanni MH; Neuvonen PJ; Olkkola KT; *Anesth Analg* 1998; 87:190-194; The effect of intravenous and oral fluconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous alfentanil.
168. Duggal HS; *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25:297-298; Delirium associated with amitriptyline/fluconazole drug.
169. Gannon RH; Anderson ML; *Ann Pharmacother* 1992; 26:1456-1457; Fluconazole-nortriptyline drug interaction.
170. Newberry DL; Bass SN; Mbanefo CO; *Clin Infect Dis* 1997; 24:270-271; A fluconazole/amitriptyline drug interaction in three male adults.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

171. Robinson RF; Nahata MC; Olshefski RS; Ann Pharmacother 2000; 34:1406-1409; Syncope associated with concurrent amitriptyline and fluconazole therapy.
172. Anaissie EJ, Karyotakis NC, Hachem R, Dignani MC, Rex JH, Paetznick V., Correlation between in vitro and in vivo activity of antifungal agents against Candida species. J Infect Dis. 1994 Aug; 170(2):384-9.
173. Shen WW: Cytochrome P450 monooxygenases and interactions of psychotropic drugs: a five-year update. Int J Psychiatry Med 1995; 25:277-290.
174. Slaughter RL & Edwards DJ: Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. Ann Pharmacother 1995; 29:619-624.
175. Varhe A, Olkkola KT & Neuvonen PJ: Effect of fluconazole dose on the extent of fluconazole-triazolam interaction. Br J Clin Pharmacol 1996; 42:465-470.
176. Albengres E; Le Louet H; Tillement JP; Drug Saf 1998; 18:83-97; Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance.
177. Finch CK; Green CA; Self TH; South Med J 2002; 95:1099-1100; Fluconazole-carbamazepine interaction
178. Ketter TAX; Post RM; Worthington K; J Clin Psychopharmacol 1991; 11:306-313; Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part II.
179. Spina E; Pisani F; Perucca E; Clin Pharmacokinet 1996; 31:198-214; Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update.
180. Ulivelli M; Rubegni P; Nuti D; Bartalini S; Giannini F; Rossi S; J Neurol 2004; 251:622-623; Clinical evidence of fluconazole-induced carbamazepine toxicity.
181. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2000 Mar; 38(3):225-42.
182. Canafax DM, Graves NM, Hilligoss DM et al: Increased cyclosporine levels as a result of simultaneous fluconazole and cyclosporine therapy in renal transplant recipients: a double-blind, randomized pharmacokinetic and safety study. Transplant Proc 1991; 23:1041-1042.
183. Collignon P, Hurley B & Mitchell D: Interaction of fluconazole with cyclosporin. Lancet 1989; 1:1262.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

184. Kruger HU, Schuler U, Zimmermann R et al: Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24:781-786.
185. Gil JA: Fluconazole-cyclosporine interaction: a dose-dependent effect' *Ann Pharmacother* 1993; 27:427-430.
186. Sud K, Singh B, Krishna VS et al: Unpredictable cyclosporin-fluconazole interaction in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1698-1703.
187. Sugar AM, Saunders C, Idelson BA et al: Interaction of fluconazole and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1989; 110:844.
188. Marr KA; Leisenring W; Crippa F; Slattery JT; Corey L; Boeckh M; McDonald GB; *Transplantation* 2004; 103:1557-1559; Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals
189. Hallberg P; Marten L; Wadelius M; 2006; 62(6): 491-492-492; Possible fluconazole-fentanyl interaction - A case report.
190. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Jan; 64(1):25-30. Epub 2007 Nov 7.
191. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Itraconazole-fentanyl interaction in a cancer patient. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Sep; 24(3):284-6
192. B. Baune, J. P. Flinois, V. Furlan, F. Gimenez, A. M. Taburet, L. Becquemont And R. Farinotti. Halofantrine Metabolism in Microsomes in Man: Major Role of CYP 3A4 and CYP 3A5, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 51, Number 4, 1 April 1999 , pp. 419-426(8).
193. Gilad R; Lampl Y; *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:295-297; Rhabdomyolysis induced by simvastatin and ketoconazole treatment.
194. Horn M; *Arch Dermatol* 1996; 132:1254; Coadministration of itraconazole with hypolipidemic agents may induce rhabdomyolysis in healthy individuals.
195. Kahri J; Valkonen M; Backlund T; Vuoristo M; Kivisto KT; *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60:905-907; Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

196. Kantola T; Kivisto KT; Neuvonen PJ; Clin Pharmacol Ther 1998c; 64:58-65; Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin.
197. Shaukat A; Benekli M; Vladutiu GD; Slack JL; Wetzler M; Baer MR; Ann Pharmacother 2003; 37:1032-1035; Simvastatin-fluconazole causing rhabdomyolysis.
198. Kantola T, Backman J, Niemi M, Kivisto K, Neuvonen P. Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56:225-9.
199. European Commission Notice to Applicants: A Guideline on Summary of Product Characteristics, Revision 1, 2005.
200. Gupta AK; Katz HI; Shear NH; J Am Acad Dermatol 1999; 41:237-249; Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management.
201. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2000 Feb; 38(2):111-80.
202. Kaukonen KM; Olkkola KT; Neuvonen PJ; Eur J Clin Pharmacol 1998; 53:445-449; Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174.
203. Cobb MN; Desai J; Brown LS; Zannikos PN; Rainey PM; Clin Pharmacol Ther 1998; 63:655-662; The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone.
204. Liu P; Foster G; LaBadie R; Somoza E; Sharma A; Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(1): 110-118-118; Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy.
205. Tarumi Y; Pereira J; Watanabe S. J Pain Symptom Manage, 2002; 23:148-153; Methadone and fluconazole: respiratory depression by drug interaction.
206. Greenblatt DJ; von Moltke LL; Perloff ES; Luo Y; Harmatz JS; Zinny MA; Clin Pharmacol Ther 2006a; 79:125-133; Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies.
207. Hynninen V; Olkkola KT; Leino K; Lundgren S; Neuvonen PJ; Rane A; Valtonen M; Vyyrylainen H; Laine K; Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(6): 1967-



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

1972-1972; Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of S-(+)- and R-(-)-ibuprofen.

208. Tiao GM, Martin J, Weber FL, Cohen RM, Hanto DW. Addisonian crisis in a liver transplant patient due to fluconazole withdrawal. *Clin Transplant*. 1999 Feb; 13(1 Pt 1):62-4.
209. Narang PK, Trapnell CB, Schoenfelder JR et al. Fluconazole and enhanced effect of rifabutin prophylaxis. *NEJM* 1994 Vol 330, No 18, pg. 1316.
210. Koks CH; Crommentuyn KM; Hoetelmans RM; Burger DM; Koopmans PP; Mathot RA; Mulder JW; Meenhorst PL; Beijnen JH; *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:631-635; The effect of fluconazole on ritonavir and saquinavir pharmacokinetics in HIV-1-infected individuals.
211. MacKenzie-Wood AR; Whitfeld MJ; Ray JE; *Med J Aust* 1999; 170:46-47; Itraconazole and HIV protease inhibitors: an important interaction.
212. Cervelli MJ; *Transplantation* 2002; 74:1477-1478; Fluconazole-sirolimus drug interaction.
213. Kuypers DR; Claes K; Evenepoel P; Maes B; Vandecasteele S; Vanrenterghem Y; Van DB; Desmet K; *Transplantation* 2005; 79:737; Drug interaction between itraconazole and sirolimus in a primary renal allograft recipient.
214. Sadaba B; Campanero MA; Quetglas EG; Azanza JR; *Transplant Proc* 2004; 36:3226-3228; Clinical relevance of sirolimus drug interactions in transplant patients.
215. Said A; Garnick JJ; Dieterle N; Peres E; Abidi MH; Ibrahim RB; *Pharmacotherapy* 2006; 26:289-295; Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient.
216. Vanier KL; Mattiussi AJ; Johnston DL; *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:403-404; Interaction of all-trans-retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukaemia.
217. Sampol E, et al. Comparative effects of antifungal agents on zidovudine glucuronidation by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 83-6.
218. Clinical Overview to support the July CDS revision – Drug Interactions, August 5, 2009.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

219. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K;Stein CM: N Engl J Med 2004;351:1089-1096; Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes.
220. Peters RW, Gold MR: The Influence of Gender on Arrhythmias. Cardiology in Review. 2004;12(2):97-105.
221. Pfizer Study Report, Protocol 231: Assessment of the effect of impaired renal function on the pharmacokinetics of fluconazole administered as a single 50 mg oral dose, January 1989.
222. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. Am J Med Genet 1997; 72(3):253-6.
223. Banks, L. Medicines Q&As: Can oral fluconazole be used during pregnancy?
<http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Medicines-Q--A/Can-oral-fluconazolebeusedduring-pregnancy>
224. Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of Human Teratogenicity by the Astute Clinician Method: Review of Illustrative Agents and a Proposal of Guidelines. Birth Defects Res PT A 2009; 85(1):63-68.
225. Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis: a prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46(2):115-8.
226. Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. Pharmacotherapy 1999; 19(2):221-2.
227. Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, et al. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. Pediatr Infect Dis J 1992; 11(12):1062-4.
228. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: An identifiable dysmorphic phenotype. Birth Defects Res 2005; 73(11):919-23.
229. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(6):1645-50.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

230. Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(1):172-6.
231. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22(2):336-40.
232. Rubin PC, Wilton LV, Inman WHW. Fluconazole and pregnancy: results of a prescription event monitoring study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37(Suppl 1):25-7.
233. Sanchez JM, Moya G. Fluconazole teratogenicity. *Prenat Diagn* 1998; 18(8):862-3.
234. Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(2):234-8.
235. Pfizer Study Report, Protocol A1501065: An open, randomised, two-way crossover study to investigate the effects of multiple dose fluconazole on the steady state pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers, February, 2005
236. Pfizer Study Report, Protocol A1501074: An open label, multiple dose study to investigate the effects of fluconazole on the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers, August 2006.
237. 2.5 Clinical Overview for Fluconazole: Drug-Drug Interaction with Tofacitinib, February, 2013.
238. 2.5 Clinical Overview for Fluconazole: Addition of Dosing Recommendation for Tofacitinib Concomitant Medication, March, 2013.
239. 2.5 CLINICAL OVERVIEW; to Support Updates to the Fluconazole CDS and any Other Applicable Product Information April 2013.
240. 2.5 Clinical Overview: To support update to the Fluconazole CDS - CYP2C19, October 2013.
241. 2.5 Clinical Overview: To Support Updates to the Core Data Sheet, March 2017.
242. 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of Interaction for Co-Administration of Fluconazole with Olaparib to Section 4.5 Interaction with other Medicinal Products and other Forms of Interaction to the Core Data Sheet, February 2017.



3897/23022018
3895/23022018
3891/23022018
3893/23022018

243. 2.5 Clinical Overview: To Support Updates to Section 4.2, Section 4.4 and Section 4.5 of the Core Data Sheet, August 2017.