

CANSIS

Fluconazol

Comprimidos 50 mg, 100 mg , 150 mg y 200 mg
Suspensión oral 50 mg/5 ml y Suspensión oral 200 mg/5 ml

Venta bajo receta	
Fórmula cuali-cuantitativa: Comprimidos 50 mg Cada comprimido contiene: Fluconazol..... 50 mg Excipientes: almidón de maíz 15 mg; croscaramelosa sódica 5 mg; polivinilpirrolidona K30 3 mg; lauril sulfato de sodio 2 mg; celulosa microcristalina pH 101 29,5 mg; estearato de magnesio 1,5 mg; lactosa 15 mg; croscaramelosa sódica 1,5 mg.	
Comprimidos 100 mg Cada comprimido contiene: Fluconazol..... 100 mg Excipientes: almidón de maíz 30 mg; croscaramelosa sódica 7 mg; polivinilpirrolidona K30 6 mg; lauril sulfato de sodio 4 mg; celulosa microcristalina pH 101 59 mg; estearato de magnesio 3 mg; lactosa 30 mg; croscaramelosa sódica 3 mg.	

Comprimidos 150 mg
Cada comprimido contiene:
Fluconazol..... 150 mg
Excipientes: almidón de maíz 45 mg; croscaramelosa sódica 10,5 mg; polivinilpirrolidona K30 9 mg; lauril sulfato de sodio 6 mg; celulosa microcristalina pH 101 88,5 mg; estearato de magnesio 4,5 mg; lactosa 45 mg; croscaramelosa sódica 4,5 mg.

Comprimidos 200 mg
Cada comprimido contiene:
Fluconazol..... 200 mg
Excipientes: almidón de maíz 60 mg; croscaramelosa sódica 20 mg; polivinilpirrolidona K30 12 mg; lauril sulfato de sodio 8 mg; celulosa microcristalina pH 101 118 mg; estearato de magnesio 6 mg; lactosa 60 mg; croscaramelosa sódica 6 mg.

Suspensión oral 50 mg/5 ml
Cada 35 ml de suspensión oral contiene:
Fluconazol..... 350 mg
Excipientes: sílice coloidal 35 mg; dióxido de titanio 35 mg; goma xanthan 70 mg; citrato de sodio dihidrato 105 mg; ácido cítrico anhidro 140 mg; benzoato de sodio 82 mg; aceite esencial de naranja 350 mg; azúcar 23,83 g.

Suspensión oral 200 mg/5 ml
Cada 35 ml de suspensión oral contiene:
Fluconazol..... 1400 mg
Excipientes: sílice coloidal 35 mg; dióxido de titanio 35 mg; goma xanthan 70 mg; citrato de sodio dihidrato 105 mg; ácido cítrico anhidro 140 mg; benzoato de sodio 82 mg; aceite esencial de naranja 350 mg; azúcar 22,78 g.

Acción terapéutica:
Antimicótico sistémico de amplio espectro.

Indicaciones:
Candidiasis orofaríngeas y bucal atrófica crónica en pacientes con prótesis dentarias, candidiasis vaginales, candidiasis esofagicas, dermatomicosis, meningitis criptococócicas.

Farmacología:
Propiedades farmacodinámicas: el fluconazol, miembro de una nueva clase de agentes antifúngicos triazólicos, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroles en los hongos. El fluconazol administrado tanto por vía oral como por vía intravenosa fue activo en una variedad de infecciones fúngicas en animales. Su actividad ha sido demostrada contra micosis oportunistas, como las infecciones por Candida spp., incluyendo candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos; por Cryptococcus neoformans, incluyendo infecciones intracraneanas; por Microsporum spp. y por Trichophyton spp. El fluconazol también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones por Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, incluyendo infecciones intracraneanas, y por Histoplasma capsulatum en animales normales e inmunocomprometidos. Ha habido informes de casos de superinfección con especies de Candida, distintas de C. albicans, que en general no son susceptibles a fluconazol (por ejemplo, Candida krusei). Tales casos pueden requerir terapia antifúngica alternativa. El fluconazol es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P450.

Propiedades farmacocinéticas: el fluconazol es bien absorbido luego de la administración oral y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) están por encima del 90% de los niveles obtenidos después de la administración intravenosa. La absorción oral no es afectada por la ingestión simultánea de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas posdosis con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles plasmáticos estables se alcanzan en el día 4 ó 5 luego de múltiples dosis administradas una vez por día. La administración de una dosis de carga (en el día 1), del doble de la dosis usual diaria permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estable en el día 2. El volumen aparente de distribución se aproxima al agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11- 12%). Fluconazol logra una buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en la saliva y el esputo son similares a los niveles plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80% de los niveles plasmáticos correspondientes. Elevadas concentraciones de fluconazol en la piel, por encima de las concentraciones séricas, son alcanzadas en el estrato córneo, epidermis-dermis y sudor ecrino. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración del fluconazol después de 12 días fue de 73 mcg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento la concentración fue aún de 5,8 mcg/g. A una dosis de 150 mg una vez por semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4 mcg/g y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1 mcg/g. La concentración de fluconazol en las uñas después de 4 meses de una dosis de 150 mg una vez por semana fue de 4,05 mcg/g en uñas sanas y de 1,8 mcg/g en uñas enfermas, y el fluconazol fue aún medible en las muestras de 6 meses después de la finalización del tratamiento. La vía principal de eliminación es renal, aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece en la orina como droga sin cambios. El clearance plasmático de fluconazol es proporcional al clearance de creatinina. No existen evidencias de metabolitos circulantes. La vida media de eliminación prolongada permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal de una vez por día y de una vez por semana para otras indicaciones. Un estudio comparó las concentraciones en saliva y plasma de una dosis única de 100 mg administrados: a) en una suspensión oral, enjuagando y reteniendo en la boca por dos minutos y luego ingiriendo, b) en una cápsula. Las concentraciones máximas de fluconazol en saliva 5 minutos después de ingerida la suspensión oral fue 182 veces mayor que la máxima concentración en saliva que se obtuvo a las 4 horas de ingerida una cápsula. Después de alrededor de 4 horas, las concentraciones de saliva de fluconazol fueron similares. El AUC (0-96) promedio en saliva fue significativamente mayor después de la suspensión comparada con la cápsula. No hubo diferencias significativas en la tasa de eliminación de saliva o de los parámetros farmacocinéticos de plasma entre las dos formulaciones.

Carcinogénesis: el fluconazol no mostró evidencia carcinogénica potencial en ratones y ratas tratados oralmente durante 24 meses, a dosis de 2,5, 5 ó 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces las dosis humanas recomendadas). Las ratas machos tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron un incremento de la incidencia de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis: el fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en las pruebas para mutagenicidad en 4 cepas de S. typhimurium, en el sistema linfoma L 5178Y del ratón. Estudios citogénicos in vivo (células de médula ósea de murinos, siguiendo la administración oral de fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos al fluconazol a

1.000 mcg/ml) no mostraron evidencias de mutaciones cromosómicas.

Alteración de la fertilidad: el fluconazol no afectó la fertilidad de ratas machos y hembras tratadas oralmente con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg, o con dosis parenterales de 5,25 ó 75 mg/kg, aunque el comienzo de la parición fue ligeramente retardado a 20 mg/kg por vía oral. En un estudio intravenoso perinatal en ratas a 5, 20 y 40 mg/kg, fueron observadas distocia y prolongación de la parición en unas pocas madres a 20 mg/kg (aproximadamente 5 a 15 veces la dosis humana recomendada), y 40 mg/kg, pero no a 5 mg/kg. Los disturbios en la parición fueron reflejados por un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y disminución de la supervivencia neonatal a estos niveles de dosis. Los efectos sobre la parición en las ratas son consistentes con las propiedades de depresión estrogénica específica de las especies producida por altas dosis de fluconazol. Este cambio hormonal no ha sido observado 1en mujeres tratadas con fluconazol (ver propiedades farmacodinámicas).

Posología y forma de administración:
Adultos: en las meningitis criptococócicas, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, seguidos por 200 mg ó 400 mg una vez por día. La duración del tratamiento es generalmente de 6 a 8 semanas. En la prevención de la recaída de la meningitis criptococócica en pacientes con SIDA, después que han recibido un curso completo de terapéutica primaria puede suministrarse fluconazol indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg. En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasoras, la dosis habitual es de 400 mg el primer día seguidos por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica, puede incrementarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente. En la candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 mg una vez por día durante 7 a 14 días. Si fuere necesario, el tratamiento puede continuarse por períodos más prolongados en pacientes con compromiso inmunitario severo. En la candidiasis bucal atrófica crónica en pacientes con prótesis dentaria, la dosis habitual es de 50 mg una vez por día durante 14 días, administrada en forma simultánea con medidas antisépticas locales en la dentadura. En otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal) como esofagitis, infecciones del tracto urinario por Cándida spp., candidiasis mucocutaneo, etc., la dosis habitual efectiva es de 50 mg diarios administrados durante 14 a 30 días. La candidiasis esofágica puede administrarse una dosis única de 400 mg. En candidiasis vaginal deben administrarse 150 mg como dosis única oral. Prevención de las infecciones fúngicas en pacientes que presentan neutropenia inducida por quimioterapia o radioterapia: la dosis debe ser de 50 mg, administrados una vez por día, mientras el paciente está en riesgo de infectarse como consecuencia de la quimioterapia citotóxica o de la radioterapia. La administración debe ser indicada algunos días previos al inicio de la neutropenia; pudiendo continuar 7 días posteriores a obtener un recuento de neutrófilos mayores a 1000 células por milímetro cúbico. 6. Para dermatomycosis, incluidas las tiñas del pie, corporis y cruris, e infecciones por Candida, la dosis recomendada es 150 mg una vez por semana. La duración del tratamiento es en general de 2 a 4 semanas, pero la tiña del pie puede requerir hasta 6 semanas. Para la pitiriasis o tiña versicolor, la dosis recomendada es de 50 mg por día durante 2 a 4 semanas. *Niños:* de manera similar a las infecciones en adultos, la duración del tratamiento esta basada, en la respuesta clínica y micológica. En niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos.

Candidiasis orofaríngea: la dosis recomendada de CANSIS en niños, para candidiasis orofaríngea, es de 6 mg/kg el primer día, seguido de 3 mg/kg una vez por día, el tratamiento debe ser administrado por lo menos durante 2 semanas para disminuir las probabilidades de una recaída.

Candidiasis esofágica: la dosis recomendada de CANSIS en niños, la candidiasis esofágica, es de 6 mg/kg el primer día, seguido de 3 mg/kg una vez por día, el tratamiento debe ser administrado por lo menos durante 2 semanas para disminuir las probabilidades de una recaída.

Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados como mínimo durante 3 semanas o por lo menos 2 semanas seguido por una resolución de síntomas. Infecciones candidiásicas sistémicas: para el tratamiento de candidemia o infecciones candidiásicas diseminadas han sido usadas dosis de 6 – 12 mg/kg/día, en un estudio abierto no comparativo con un pequeño número de niños. Meningitis criptococócicas: para el tratamiento de meningitis criptococócicas agudas, la dosis recomendada es de 12 mg/kg el primer día, seguido de 6 mg/kg una vez por día. La duración recomendada del tratamiento para la terapia inicial de meningitis criptococócicas es de 10 – 12 semanas, después de que el cultivo del líquido cefalorraquídeo resulte negativo.

Para suprimir la recaída por meningitis criptococócicas en niños con SIDA la dosis recomendada de CANSIS es de 6 mg/kg diarios.

Niños de 4 semanas de edad o menores: los neonatos excretan CANSIS en forma lenta. En las primeras dos semanas de vida se deben utilizar las mismas dosis de mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 hs. Durante las semanas 3 y 4 de vida, se deben utilizar las mismas dosis, pero administradas cada 48 hs.

Ancianos: si no existe insuficiencia renal, se deben adoptar las mismas dosis descriptas para adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:

El fluconazol se excreta predominantemente por la orina como droga sin cambio. No es necesario ningún ajuste en las terapias con dosis únicas.

En pacientes con insuficiencia renal, quienes recibirán dosis múltiples de CANSIS, debe ser administrada una dosis inicial de carga de 50 a 400 mg. Luego de la dosis de carga, la dosis diaria (según la indicación) debería ser basada en la siguiente tabla:

Clearance de Creatinina (ml/min)	% de dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50 (no diálisis)	50%
Diálisis regular	100% luego de c/ diálisis

Contraindicaciones:

Este medicamento no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a los compuestos azólicos relacionados o a cualquier otro compuesto de la fórmula.

La coadministración de terfenadina esta contraindicada en pacientes que reciben CANSIS en dosis múltiples de 400 mg por día o mayores.

La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

Precauciones:
Comuniqu e a su médico si está embarazada o amamantando.
Comuniqu e a su médico si está tomando otra medicación, sea esta recetada por un profesional o de venta libre.
Verifique la fecha de vencimiento antes de ingerir o aplicar un medicamento.
Recuerde que un medicamento beneficioso para usted puede ser perjudicial para otra persona.
No olvide comunicar a su médico si padece alguna enfermedad concomitante o si ha presentado alergia a este u otro medicamento.
No suspenda bruscamente esta medicación a menos que sea indicado por su médico.
Guarde los medicamentos en su envase original conservando los prospectos.
Uso en embarazo y lactancia: no existen estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Ha habido reportes de anomalidades congénitas múltiples en niños cuyas madres estaban siendo tratadas durante 3 meses o más con altas dosis (400-800 mg/kg) de fluconazol para la terapia de coccidioidomicosis (un uso no indicado). La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no es clara. Han sido observados, solo en animales, efectos fatales con una dosificación asociada con toxicidad materna. No se observaron efectos fatales a 5 ó 0 mg/kg; a dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis mayores se observaron incrementos en las variantes anatómicas del feto (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación. A dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg (aproximadamente a 20 a 60 veces la dosis recomendada en seres humanos) se incrementó la embrioletalidad en ratas y las anomalidades fatales incluyeron mal formación estructural de costillas, paladar hendido y osificación craneofacial anormal. Estos efectos son compatibles con la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas y puede ser el resultado de efectos conocidos de nivel reducidos de estrógenos sobre el embarazo, la organogenesis y el nacimiento.
El uso de fluconazol durante el embarazo debe ser evitado excepto en pacientes con infecciones fúngicas severas o que potencialmente amenacen la vida, en las cuales puede ser utilizado si el beneficio esperado prepondera sobre el posible riesgo para el feto.
El fluconazol se encuentra en la leche materna humana en concentraciones similares al plasma; por lo tanto no se recomienda el uso de CANSIS durante la lactancia.
Uso en pediatría: CANSIS ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de Candidiasis orofaríngeas en niños de 6 meses a 13 años.

El uso de CANSIS en meningitis criptocócicas, candidiasis esofágicas o infecciones candidiasis sistémicas es sostenido por eficacia demostrada para estas indicaciones en adultos y por resultados de varios estudios clínicos pediátricos no comparativos. Además estudios farmacocinéticos en niños han establecido una dosis proporcional entre niños y adultos.

En estudios no comparativos de niños con infecciones fúngicas sistémicas serias, muchas de las cuales fueron candidemias, la efectividad de CANSIS fue similar a la reportada por el tratamiento de candidemia en adultos.

De 17 sujetos con cultivos confirmados de candidemia 11 de 14 (79%) con síntomas (3 fueron asintomáticos) tuvieron una cura clínica; 13/15 (87%) de pacientes evaluables tuvieron una cura micológica al final del tratamiento pero dos de estos pacientes reincidieron a los 10 y 18 días, respectivamente, después de cesar la terapia.

La eficacia de CANSIS para radicar la meningitis criptocócicas fue exitosa en 4 ó 5 niños, tratados en un estudio de uso compatible de fluconazol para el tratamiento de amenaza de vida o micosis seria. No existe información relacionada con la eficacia de fluconazol para el tratamiento primario de meningitis criptocócicas en niños.

En perfil de seguridad de CANSIS en niños, ha sido estudiado en 577 niños de entre 1 y 17 años, quienes recibieron dosis desde 1 a 15 mg/kg/día por 1 a 1,616 días.

La eficacia de CANSIS no ha sido establecida en infantes menores de 6 meses.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad: en ratones y ratas tratadas oralmente durante 24 meses con dosis de 2,5, 5 ó 10 mg/kg/día, el fluconazol no mostró evidencias de carcinogénico potencial. En ratas machos tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares. El fluconazol con sin activación metabólica, fue negativo en ensayos de mutagenicidad en 4 cepas de S.Typhimurium, y en el sistema L5178Y de linfoma de ratón. Estudios citogenéticos in vivo e in vitro no mostraron evidencia de mutaciones cromosomales. El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas machos o hembras, tratadas oralmente con dosis diaria de 5, 10 ó 20 mg/kg o dosis parenterales de 5, 25 ó 75 mg/kg, aunque el inicio del parto fue ligeramente retrasado a 20 mg/kg PO. En un estudio intravenosa perinatal en ratas a 5, 20 y 40 mg/kg fueron observados distocias y prolongación del parto en pocas madres a 20 mg/kg y 40 mg/kg, pero no a 5 mg/kg. A estas dosis elevadas, los desórdenes en los partos fueron manifestados por un ligero incremento de recién nacidos muertos y disminución de la supervivencia neonatal. Los efectos sobre los partos en ratas son compatibles de especies con propiedades estrogénicas disminuidas, producido por altas dosis de fluconazol.

Advertencias:

Se han reportado casos de toxicidad hepática severa, incluyendo fatalidades en pacientes con comorbilidades asociadas. No se ha descripto relación alguna entre la dosis total diaria, duración del tratamiento, sexo o edad con la severidad del cuadro. En la mayoría de los casos, pero no siempre, la hepatotoxicidad ha sido reversible con la discontinuación del tratamiento.

Aquellos pacientes que han presentado un hepatograma alterado durante el tratamiento, deberán ser monitoreados en caso que puedan desarrollar un cuadro de mayor severidad. Deberá suspenderse el tratamiento en caso de desarrollar signos y síntomas compatibles con enfermedad hepática. Se han reportado casos de anafilaxia relacionado con el empleo de dicho principio activo. Algunos pacientes han desarrollado desórdenes dermatológicos de tipo exfoliativo durante el transcurso del tratamiento. Aquellos pacientes que desarrollen un rash, deberán ser cuidadosamente monitoreados en caso que se puede agravarse dicho cuadro.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Anticoagulantes: en un estudio de interacción, el fluconazol incrementó el tiempo de protrombina (12%) luego de la administración de anticoagulantes warfarínicos en pacientes masculinos sanos. En experiencia poscomercialización, se han informado, como con otros azoles antifúngicos, eventos de sangrado (equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria, melena), asociados con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con warfarina. Se deben controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarina.

Eritromicina, antifúngicos imidazólicos: debido a que la eritromicina y los antifúngicos imidazólicos son oxidados por la iso-enzima CYP3A4 del citocromo P450 en un proceso habitual de metabolización, hay implicada una interacción entre el fluconazol (un derivado tiazol) y la eritromicina. No puede excluirse una interacción con los antifúngicos imidazólicos.

Azitromicina: un estudio de interacción farmacocinética ha demostrado que la administración de dosis única de azitromicina (1200 mg) y fluconazol (800 mg), no conduce a una interacción significativa entre ambas drogas.

Benzodiazepinas: (de acción corta): luego de la administración oral de midazolam, fluconazol causó aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral de fluconazol que con fluconazol administrado por vía intravenosa. Si se necesita una terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que son tratados con fluconazol, se debe considerar disminuir la dosis de benzodiazepina, y se debe controlar a los pacientes.

Sulfonilureas: el fluconazol prolonga la vida media en plasma de las sulfonilureas orales administradas en forma simultánea (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. Fluconazol y sulfonilureas orales pueden ser coadministrados en pacientes diabéticos, pero debe tenerse en cuenta la posibilidad de un episodio de hipoglucemia.

Hidroclorotiazida: en un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de hidroclorotiazida en dosis múltiples a voluntarios sanos que recibieron fluconazol incrementó las concentraciones plasmáticas de éste en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería requerir un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que reciben simultáneamente diuréticos, a pesar de lo cual se debe tener en cuenta.

Fenitoína: la administración conjunta de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de ésta en un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar ambas drogas en conjunto, los niveles de fenitoína deben ser monitoreados y la dosis de fenitoína ajustada para mantener los niveles terapéuticos.

Anticonceptivos orales: dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado han sido llevados a cabo con dosis múltiples de fluconazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel hormonal en el estudio con fluconazol 50 mg, mientras que con una dosis de 200 mg diarios, las áreas bajo la curva de etinilestradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. Por lo tanto, el fluconazol en dosis múltiples en estas dosis es improbable que produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Rifampicina: la administración conjunta de fluconazol y rifampicina provoca una disminución del 25% en el AUC y una vida media más corta (en un 20%) de fluconazol. En los pacientes que reciben en forma simultánea rifampicina, se debe considerar un aumento en la dosis de fluconazol.

Ciclosporina: en un estudio farmacocinético en pacientes con trasplante renal, se encontró que el fluconazol 200 mg diarios incrementó en forma lenta las concentraciones de ciclosporina. Pero en otro estudio con dosis múltiples de 100 mg diarios, no afectó los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplantes de médula ósea. Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que reciben fluconazol.

Teofilina: en un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días produjo una disminución del 18% en la tasa media de depuración de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad por ella deben ser observados para detectar signos de toxicidad con teofilina mientras estén recibiendo fluconazol, y modificar de manera apropiada la terapia si se presentan signos de toxicidad.

Terfenadina: debido a la producción de arritmias severas secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibían antifúngicos azólicos en conjunción con terfenadina, se realizaron estudios de interacción. Un estudio con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no demostró una prolongación del intervalos QTc. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que el fluconazol administrado en dosis de 400 mg por día o mayores aumenta en forma significativa los niveles plasmáticos de terfenadina al ser tomado de manera simultánea. El uso combinado de fluconazol, a dosis de 400 mg o mayores, con terfenadina está contraindicado (ver Contraindicaciones).

La coadministración del fluconazol a dosis menores que 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente.

Cisaprida: ha habido informes de eventos cardíacos incluyendo torsades de pointes en pacientes a los que se coadministró fluconazol y cisaprida. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

Rifabutina: se ha informado que existe una interacción cuando el fluconazol se administra simultáneamente con rifabutina, llevando a niveles séricos aumentados de rifabutina. Ha habido informes de uveítis en pacientes a los que se coadministró fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciben ambas drogas de manera simultánea deben ser controlados con cuidado.

Tacrolímús: ha habido informes de que existe una interacción cuando se administra fluconazol juntamente con tacrolímús, lo que lleva a niveles séricos aumentados de tacrolímús. Ha habido informes de nefrotoxicidad en pacientes a los que se coadministró

ambas drogas. Los pacientes que reciben tacrolímús y fluconazol en forma conjunta deben ser controlados con cuidado.

Zidovudina: dos estudios cinéticos demostraron un incremento de los niveles de zidovudina más probablemente causados por la disminución de la conversión de zidovudina en su mayor metabolito. Un estudio determinó los niveles de zidovudina en pacientes con SIDA antes y luego de la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 15 días. Hubo un incremento significativo en el AUC (20%) de zidovudina. Un segundo estudio randomizado, de dos períodos, de dos tratamientos cruzados examinó los niveles de zidovudina en pacientes infectados por HIV. En dos ocasiones, separadas por 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada 8 horas con o sin fluconazol 400 mg/día durante 7 días. El AUC de zidovudina se incrementó de manera significativa (74%) durante la coadministración con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados para el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina.

La utilización de fluconazol en pacientes que emplean al mismo tiempo astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 puede estar asociada con aumentos en los niveles séricos de estos medicamentos. En la ausencia de información definitiva, debe tenerse precaución al coadministrar fluconazol. Los pacientes deben ser controlados con cuidado. Los estudios de interacción han demostrado que cuando el fluconazol oral es coadministrado con comida, cimetidina, antiácidos o luego de una irradiación corporal total para el trasplante de médula ósea, no ocurre ninguna alteración clínica significativa en la absorción de fluconazol. Los médicos deben estar informados de que no se han realizado estudios de interacción droga-droga con otros medicamentos, pero dichas interacciones pueden ocurrir.

Efectos sobre la capacidad para manejar y el uso de máquinas: la experiencia con el uso de fluconazol indica que la terapéutica con esta droga no deteriora la habilidad de los enfermos para conducir automóviles o usar maquinarias.

Efectos adversos:

Fluconazol es en general bien tolerado. Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los estudios clínicos y asociados con fluconazol son:

Sistema nervioso central y periférico: dolor de cabeza y menos frecuentemente mareos, convulsiones.

Piel y apéndices: rash, alopecia, desórdenes exfoliativos de la piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náusea, dispepsia, vómitos.

En algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedades serias subyacentes tales como SIDA y Cáncer, se han observado cambios en los resultados de las pruebas de función renal y hematológica y anomalidades hepáticas (ver Advertencias / Precauciones especiales, para su uso) durante el tratamiento con fluconazol y agentes comparativos, pero el significado clínico y la relación con el tratamiento son inciertos.

Higado/biliar: toxicidad hepática incluyendo casos raros de fatalidades, fosfatasa alcalina elevada, bilirrubina elevada, TGO elevada, TGP elevada, falla hepática, hepatitis, necrosis hepatocelular, ictericia.

Hematopoyético y linfático: leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Inmunológico: anafilaxia (incluyendo angioedema, edema facial, prurito).

Metabólico/nutricional: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.

Otros sentidos: distorsión del gusto.

Sobredosis y tratamiento:

Ante una sobredosis puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de sostén y lavado gástrico si fuere necesario).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños

Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel.: (011) 4962 6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicados Policlínico

Prof. Alejandro Posadas - Tel.: (011) 4654 6648

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

Tel.: (011) 4961 8447

Conservación:

Mantener a una temperatura entre 15° C y 30° C, lejos de la luz directa y el calor.

Mantener el envase bien cerrado. Proteger del congelamiento. No exponer a la luz directa del sol.

Presentación:

Comprimidos 150 mg: envases conteniendo 4 comprimidos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

1005425

Emisión: 03/17

Revisión: 07/08

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.
Complejo Industrial RN Nº 19, Km 204
Córdoba, CP: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado Nº 45104

Elaborado en Argentina

☎ 0810 - 444 - 32267

🌐 www.savant.com.ar

SAVANT