

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAVOR COMPRIMIDOS 150 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 150 mg;

Excipientes: Almidón pregelatinizado; Croscarmelosa sódica; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio, Cellactosa.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Antimicótico

ACCIÓN (FARMACOLOGÍA Y/O TERAPÉUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE)

Actividad in vitro:

Fluconazol es un nuevo alcohol difluorofenil bintriazol terciario que posee una actividad antifúngica de amplio espectro. Se ha informado que fluconazol tiene un amplio espectro de actividad antifúngica in vitro contra los hongos y los dermatofitos patógenos. En un estudio se descubrió que las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de fluconazol eran más elevadas que las de ketoconazol cuando se las probó en un procedimiento de dilución de caldo sintético contra 39 aislados de *C. albicans*, con CIM90 de 0,5 y 0,031 mcg/ml para fluconazol y ketoconazol, respectivamente.

El pH óptimo para este tipo de ensayo fue 7,4. En otro estudio, se descubrió que fluconazol es mucho menos activo que anfotericina B cuando se lo probó contra 6 aislados de *histoplasma capsulatum*, con rangos CIM de 0,016 a 0,25 mg/ml y 0,12 a 0,23 mcg/ml para fluconazol y anfotericina B, respectivamente. Sin embargo, se advirtió que la actividad in vitro de fluconazol fue afectada en forma adversa por muchos factores y que los datos in vitro pueden no representar en forma adecuada la actividad potencial in vivo del compuesto.

Actividad in vivo:

Varios investigadores han demostrado el amplio espectro de actividad in vivo de fluconazol en modelos animales experimentales. Se han informado varios estudios sobre la eficacia de fluconazol contra infecciones fúngico-sistémicas experimentales. En un estudio de histoplasmosis sistémica experimental en dos

Departamento Médico

cepas de ratones se demostró que fluconazol es, por lo menos, tan efectivo como la anfotericina B.

Cuando se consideró el índice terapéutico, fluconazol fue el compuesto más deseable. Es importante notar que estos investigadores informaron el aislamiento de células viables de *H. Capsulatum* de los bazo de ratones tratados con cualquier droga, indicando que los compuestos no eran efectivos para eliminar completamente los hongos.

Se ha demostrado que fluconazol es 5 veces más efectivo que ketoconazol para prolongar la sobrevivencia de ratones infectados con una dosis fatal de *Aspergillus Fumigatus* o *A. Flavus*. Otro estudio también demostró que fluconazol fue efectivo en el tratamiento de aspergilosis sistémica. Sin embargo, en otro estudio se demostró que fluconazol era menos efectivo que anfotericina B en el tratamiento de aspergilosis murino experimental pulmonar y diseminada causada por un aislado de *A. Fumigatus*. Varios investigadores han demostrado que fluconazol es efectivo en el tratamiento de criptococcis experimental pulmonar, meníngea o sistémica, aunque el estudio no demostró la eficacia de fluconazol contra la meningitis criptocócica en los conejos. Resulta aparente de la literatura que se requieren más estudios experimentales para definir la eficacia verdadera de fluconazol contra infecciones provocadas por muchos de los patógenos fúngico-sistémicos severos.

Se ha demostrado que fluconazol resulta efectivo contra infecciones experimentales provocadas por *C. Albicans*.

Se demostró que fluconazol es 9 veces más efectivo que ketoconazol en el tratamiento de candidiasis palatal experimental en ratas. En un estudio de candidiasis sistémica experimental en ratones se determinó que fluconazol es 100 veces más efectivo que ketoconazol y comparable a anfotericina B luego de la administración oral y parenteral, respectivamente.

Otro estudio de candidiasis sistémica realizado en un modelo de rata experimental también demostró la eficacia superior de fluconazol comparado con ketoconazol.

Digna de observación de este estudio fue la observación de que un aislado de *C. Albicans* que era resistente a ketoconazol también era resistente a fluconazol, sugiriendo que existe una resistencia cruzada entre estas 2 drogas. También se ha demostrado que fluconazol es efectivo en el tratamiento de la candidiasis sistémica en ratones neutropénicos inducidos por ciclofosfamida.

También se ha demostrado que fluconazol es efectivo en el tratamiento de candidiasis vaginal experimental. Un estudio demostró que fluconazol es 10 veces más activo que ketoconazol para eliminar los hongos *Candida* de la vagina; por lo general, fluconazol fue más efectivo profiláctica y terapéuticamente. Además, se

demonstró que fluconazol es más efectivo que ketoconazol en el tratamiento de la candidiasis intestinal crónica en ratones inmunocomprometidos.

También se ha demostrado que fluconazol es efectivo en el tratamiento de infecciones superficiales experimentales. Las infecciones experimentales *Trichophyton quinckeanum* en ratones y *T. Mentagrophytes*, *T. Rubrum microsporum canis* en conejillos de Indias fueron controlados más efectivamente con fluconazol comparado con ketoconazol, fluconazol fue 5-10 veces más efectivo que ketoconazol en estos modelos.

Las curas clínicas y micológicas fueron más recuentes en los tratados con fluconazol que con los grupos tratados con ketoconazol.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)

Este compuesto tiene una baja lipofilicidad, es soluble en agua y se absorbe por vía oral. Se determinó que la biodisponibilidad oral de fluconazol es excelente con concentraciones picos en el plasma de 0,7; 0,65 y 1,1 mcg/ml luego de la administración oral en ratón, rata y perro, respectivamente.

La droga pareció distribuirse en forma pareja en todo el cuerpo, con los niveles del SNC y del tejido del tracto gastrointestinal comparables a los de la sangre. La combinación de proteínas del plasma siguió siendo baja (12%) y la vida media del plasma fue de 4 horas en roedores y de 14 horas en perros. El 70% de la dosis fue excretada sin metabolizar en la orina en estas especies.

En los voluntarios humanos normales, la administración oral fue bien tolerada. Las concentraciones pico en el plasma se obtuvieron dentro de 1 hora de administración y la vida media promedio del plasma fue de 25 horas. Como se observó en los estudios experimentales en animales, la combinación de proteínas en el plasma fue baja, con un valor de 12%; ketoconazol y miconazol tienen valores de aproximadamente 99%. Fluconazol fue bien tolerado en dosis diarias orales de 50 mg/día administradas durante 28 días consecutivos. No se notaron alteraciones significativas en la farmacocinética. Un promedio del 63% del compuesto sin metabolizar fue excretado en la orina, sugiriendo que el clearance renal es la vía primaria de eliminación.

Estudios clínicos:

Fluconazol administrado una vez al día durante 3 días ha sido bien tolerado y efectivo en el tratamiento de la candidiasis vaginal, según una primera evaluación clínica. Se informó que la cura clínica y micológica presentaron índices elevados. Se informa que los ensayos clínicos para evaluar el medicamento son varios. En primer lugar y como aplicación sistémica, está el empleo de fluconazol en pacientes con SIDA. Este trabajo lo realizó Carola Arndt y col. y figura en la

El progreso en el tratamiento de las micosis sistémicas en pacientes con compromiso inmunológico ha estado fuertemente impedido por la escasez de nuevos compuestos antimicóticos efectivos.

La necesidad de tales compuestos, particularmente agentes que penetran efectivamente en la barrera hemato-encefálica, se hizo aún más importante con el advenimiento del SIDA, en el que hay una frecuencia del 6-8% de *criptococcis* del SNC. La meningoencefalitis *criptocócica* en otras poblaciones de pacientes responderá, por lo general, a un curso de tratamiento con anfotericina B y flucitosina. Cursos de duración similar en pacientes con SIDA que presentan meningoencefalitis *criptocócica* están asociados, sin embargo, con un índice de recurrencia superior al 50% o con la persistencia de la infección. Más aún, la toxicidad de flucitosina en pacientes con SIDA excluye a menudo un amplio curso de tratamiento con este compuesto. La necesidad de una amplia terapia y quizás, de por vida, con anfotericina B para prevenir la recaída de la *criptococcis* del SNC ha sido reconocida recientemente.

Fluconazol es un nuevo agente antimicótico triazólico que posee propiedades farmacocinéticas y farmacológicas únicas. La biodisponibilidad después de la administración oral en humanos es del 80%. Se ha demostrado que fluconazol es efectivo para el tratamiento de la meningitis *criptocócica* en modelos animales y ha sido propuesto como alternativa terapéutica para la terapia a largo plazo con anfotericina B en pacientes con SIDA que presentan meningoencefalitis *criptocócica*. Para los seres humanos y primates subhumanos no se dispone de información farmacocinética que examine en forma secuencial simultánea los niveles de fluconazol en el SNC y en plasma, para documentar y caracterizar la penetración de esta droga al SNC.

El presente estudio fue realizado para evaluar la penetración al SNC de fluconazol empleando un modelo de primate subhumano que pronostique confiablemente la penetración en el SNC y la farmacocinética de drogas en seres humanos, y que ha demostrado sirve como sustituto válido para la experimentación humana.

Materiales y métodos:

Droga: fluconazol fue provisto en forma de solución salina normal estéril de 1 mg/ml en frascos de 200 ml.

Monos: 3 monos Rhesus macho adultos (macaca mulatta) con pesos entre 7,5 y 9,6 kg fueron empleados en estos estudios. Los animales fueron alojados individualmente y alimentados con alimentos Purina para monos, con agua a discreción hasta las 12 horas antes de la administración de fluconazol. Todos los monos tenían función hepática y renal normal.

Un catéter Pudenz de silicona (Mentos, Goleta, California) fue colocado quirúrgicamente dentro del cuarto ventrículo y adherido a un reservorio Ommaya en implantación s.c. (Mentor), como se describiera con anterioridad.

Este sistema permite el muestreo repetido del SNC en animales no anestesiados y la farmacocinética de drogas administradas en dosis ml/ml equivalentes a humanos. Cada animal recibió una infusión de 30 minutos de 6 mg de fluconazol/kg (equivalente a una dosis en humano adulto de 20 mg) que fue administrada a través de una sonda colocada en la vena femoral.

Las muestras de plasma fueron obtenidas antes y a las 0,25; 0,5; 1; 3; 7; 12 y 24 horas después de iniciada la infusión de la droga. Se extrajo sangre a través de una sonda colocada en sentido contralateral al lado empleando para la administración de la droga. Las muestras de líquido cerebroespinal fueron obtenidas del reservorio Ommaya antes y a las 0,5; 1; 3; 5; 7; 12 y 24 horas después de comenzada la infusión. El reservorio Ommaya fue sometido a bombeo 4 a 6 veces antes y después del muestreo.

Tanto plasma como el líquido cerebroespinal fueron congelados a -20 grados C hasta el tiempo de preparación y determinación.

Determinación: Fluconazol fue medido con cromatografía líquida de alta presión de fase reversa (HPLC). Este método ha sido adaptado para HPLC por el Dr. George Foulde de Pfizer Central Research en base a una determinación de cromatografía gaseosa, previamente descrita.

Después de un agregado standard interno (2-(4-clorofenil) 1,3 bis (1H 1,2,3, triazol-il)-2-propanol), fluconazol fue extraído de las muestras de plasma y líquido cerebroespinal con etil acetato y evaporado a sequedad. El residuo fue disuelto en 200 mcl de la fase móvil (50 : 50, metanol : 0,01 buffer fosfato pH 7,0) y se hicieron inyecciones de 40 mcl dentro de una columna de HPLC Beckman C18 de 5 nm (Beckman Instruments, Palo Alto, California) con un diámetro interno de 4,6 mm de pre columna C18. El análisis se realizó con un sistema HPLC Waters (Waters Associates, Milford, Mass) con un detector multi-longitud de onda programable Waters M490 a 260 nm. La elución isocrática con un índice de flujo de 1 ml/min. Los tiempos de retención fueron 5 minutos para fluconazol y 6 minutos para el standard interno. La recuperación de fluconazol y del standard interno tanto en plasma como en líquido cerebroespinal fue de aproximadamente 60%. El límite inferior de sensibilidad para fluconazol fue de 1 mcg/ml.

Cálculos Farmacocinéticos: El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y las curvas de concentración de líquido cerebroespinal - tiempo fueron calculadas empleando la regla trapezoidal lineal hasta la concentración media final y después fue extrapolada hasta el infinito.

La vida media terminal en la fase post-distributiva fue determinada mediante análisis de regresión. El volumen de distribución en estado constante fue determinado empleando el área bajo la curva momento.

La proporción media debajo de la curva de concentración de plasma tiempo fue de 0,86 (oscilación 0,82 - 0,93). Fluconazol hizo pico en el líquido cerebroespinal a las 3 horas desde el comienzo de la infusión. Los niveles picos medios de fluconazol en el líquido cerebroespinal y plasma fueron de 5,9 y 7,7 mcg/ml, respectivamente (variación 5,1 - 7,0 mcg/ml y 7,2 - 8,2 mcg/ml, respectivamente). La vida media de fluconazol fue de 27 horas (variación 21-35 horas) en el líquido cerebroespinal y de 25 horas en el plasma (variación 21-28 horas). El nivel medio de fluconazol a las 24 horas fue de 3,3 mcg/ml (variación 2,9 - 3,6 mcg/ml) en líquido cerebroespinal y 3,9 mcg/ml (variación 3,5 - 4,1 mcg/ml en plasma).

Discusión:

Este estudio demuestra la excelente penetración de fluconazol en el líquido cerebroespinal. El área bajo la curva de concentración de líquido cerebroespinal - tiempo fue del 86% del área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo. Los niveles de droga en el líquido cerebroespinal satisficieron o excedieron la CIM de fluconazol contra *Cryptococcus neoformans*, aún a las 24 horas después de la administración de la droga.

Los agentes antimocóticos imidazólicos corrientemente disponibles, tales como miconazol y ketoconazol, están combinados en gran medida con proteína y presentan una penetración inadecuada o variable al líquido cerebroespinal, un factor que los convierte en inadecuados para el tratamiento de la criptococosis del SNC. Por el contrario, la combinación proteica de fluconazol en plasma es baja (11-12%). En consecuencia, la mayor porción de la droga no está combinada y disponible para su distribución a tejidos del organismo, particularmente al líquido cerebroespinal. La vida media de fluconazol en humanos es de aproximadamente 24 horas, un período que permite una conveniente administración diaria.

La penetración favorable de fluconazol al líquido cerebroespinal, su prolongada vida media que permite una administración diaria y su eficacia en la meningoencefalitis criptocócica experimental indican que fluconazol es un agente promisorio para el tratamiento de la criptococosis del SNC en pacientes con SIDA.

Otro trabajo publicado es el de B. Dupont del Hospital del Instituto Partem de París. Informa que un caso de meningitis criptocócica en un paciente con

SIDA que fue eliminado con fluconazol oral. El paciente está bien con una terapia de mantenimiento con este nuevo derivado azol desarrollado por Pfizer, Kent, Inglaterra.

Un hombre de 27 años con anticuerpos positivos al virus del SIDA tenía meningitis criptocócica en enero de 1986. El tratamiento con anfotericina B i.v., 30 a 40 mg cada segundo día y flucitosina oral 100 mg/kg peso corporal/día resolvieron los síntomas y el cultivo de líquido cerebroespinal se hizo negativo. Sin embargo, se desarrolló granulocitopenia y se discontinuó el tratamiento después de 2 meses y medio.

El paciente continuó bien hasta junio de 1986, cuando tuvo temperatura de 40 grados C, cefalea, vómitos y rigidez de nuca. El cultivo de líquido cerebroespinal dio positivo tanto para la prueba de tinta china como el cultivo de *Cryptococcus neoformans*. No se descubrió ninguna localización extra de criptococos meníngeos. Debido a la agranulocitosis previa y a la persistencia de bajas cantidades de neutrófilos polimorfonucleares ($1170/\text{mm}^3$), el paciente fue tratado después de obtenerse su consentimiento, con fluconazol oral 150 mg (aprox. 3 mg/kg peso corporal), una vez al día, con el desayuno con comienzo el 1 de julio de 1986. Al cuarto día se produjo una mejoría dado que se redujo su temperatura. Al décimo día de tratamiento el paciente pudo deambular en su dormitorio y su cefalea había desaparecido.

Estaba completamente apirético el día 17. Se le dio de alta el día 5 de agosto. El día 3 de setiembre el tratamiento diario del fluconazol fue cambiado a 2 veces semanales, con dosis de 150 mg. El paciente es observado con intervalos regulares y está asintomático y en excelente condición general 5 meses después de finalizado el tratamiento diario. La tolerancia clínica de fluconazol es excelente: las características hematológicas, renales y hepáticas no evidencian anormalidades.

La evolución de las características del líquido cerebroespinal evidenció que los elevados niveles de proteína (1 g/litro) y el bajo nivel de glucosa (0,35 g/litro) volvieron a valores normales en el plazo de 3 meses. El recuento de leucocitos era normal antes y durante el tratamiento.

Los cultivos de líquido cerebroespinal se hicieron negativos en el término de 1 mes, y el antígeno C. *Neoformans* determinado por el test de aglutinación de látex se redujo de 1:10.000 a 1:250 después de 3 meses de fluconazol.

Las concentraciones de fluconazol en suero y en líquido cerebroespinal determinadas por un procedimiento de bioensayo de acuerdo con el manual de referencia de Pfizer evidenció un índice de líquido cerebroespinal con suero de 61% a 83%. Resultados similares fueron informados en animales.

Este éxito inicial debe ser confirmado mediante un período prolongado de seguimiento con terapia de mantenimiento, lo que es recomendado para pacientes con SIDA. Creemos que fluconazol puede constituir una terapia de alternativa para anfotericina B i.v. en infecciones criptocócicas. Queda por ser definida la dosificación óptima, duración y terapia de mantenimiento.

INDICACIONES:

Tratamiento de candidiasis vulvo-vaginal, orofaríngea, esofágica, meningitis criptocócica y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis en pacientes inmuno deprimidos tales como los que están sometidos a quimio o radioterapia o padecen de SIDA.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Fluconazol está contraindicado en pacientes que evidencian hipersensibilidad a Fluconazol o a cualquiera de sus excipientes.

No se dispone de información sobre la hipersensibilidad cruzada entre Fluconazol y otros agentes antimicóticos azólicos. Se debe emplear cautela en la prescripción de Fluconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Advertencias

Los pacientes que desarrollan pruebas anormales de función hepática durante la terapia con Fluconazol deben ser controlados para descubrir el desarrollo de lesión hepática más severa. Las reacciones hepáticas serias han sido raras y la asociación causal con Fluconazol no es cierta pero si se desarrollan signos y síntomas clínicos de enfermedad hepática el Fluconazol debe ser discontinuado.

INTERACCIONES:

Fluconazol aumentó el tiempo de protrombina en pacientes después de la administración de warfarina. Se recomienda el cuidadoso monitoreo del tiempo de protrombina en pacientes medicados con anticoagulantes de tipo cumarínico.

Fluconazol aumentó las concentraciones de fenitoína en plasma.

Fluconazol ha sido frecuentemente asociado con un aumento de las concentraciones de ciclosporina en pacientes con transplante renal, con función renal deteriorada o sin ella. El monitoreo de Fluconazol y ciclosporina es recomendado.

Fluconazol aumentó las concentraciones plasmáticas y redujo el metabolismo de tolbutamida, gliburida y glipizida. Cuando Fluconazol es usado concomitantemente con esta u otros agentes hipoglicémicos sulfonilurea orales, las concentraciones de glucosa en sangre deben ser controladas y la dosis de sulfonilurea ajustada a medida que sea necesario.

Rifampicina incrementa el metabolismo de Fluconazol en administración concurrente. Dependiendo de circunstancias clínicas, se debe incrementar la dosis de Fluconazol cuando es administrada con rifampicina.

Carcinogénesis, mutagenésis y trastornos de la fertilidad

Fluconazol no evidenció potencial carcinogénico en ratones y ratas tratadas por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5; 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 x la dosis humana recomendada). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día presentaron un aumento de incidencia de adenomas hepatocelulares.

Fluconazol con activación metabólica o sin ella, fue negativo en pruebas de mutagenicidad en 4 cepas de *S.typhimurium* y en el sistema L5178Y de linfoma murino. Estudios citogenéticos in vivo (células de médula ósea murina después de la administración oral de Fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a Fluconazol a 1000 mcg/ml) no evidenciaron mutaciones cromosómicas.

Fluconazol no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra tratadas oralmente con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5, 25 o 75 mg/kg, si bien el comienzo de la parición estaba levemente demorado con 20 mg/kg oral. En un estudio i.v. perinatal en ratas con 5, 20 y 40 mg/kg se observaron distocia y prolongación de parición en unas pocas madres con 20 mg/kg (aprox. 5-15 x la dosis humana recomendada) y 40 mg/kg, pero no con 5 mg/kg. Los trastornos de la parición estaban reflejadas por un leve aumento del número de crías nacidas muertas y reducción de la sobrevivencia neonatal a esos niveles de dosis. Los efectos sobre la parición en ratas eran consistentes con la propiedad específica de especie de reducción de estrógeno producida por altas dosis de Fluconazol. Un cambio hormonal de este tipo no ha sido observado en mujeres tratadas con Fluconazol.

Efectos teratogénicos

Embarazo:

Fluconazol fue administrado por vía oral a conejos preñados durante la organogénesis en dos estudios, con 5, 10 y 20 mg/kg y 5,25 y 75 mg/kg, respectivamente; el aumento ponderal de la madre estaba afectado a todos los niveles de dosis y los abortos ocurrieron con 75 mg/kg (aprox.20-60 x la dosis

humana recomendada); no se descubrieron efectos fetales adversos en varios estudios en que ratas preñadas fueron tratadas por vía oral con Fluconazol durante la organogénesis, el aumento ponderal de la madre estaba deteriorado y los pesos de placenta estaban aumentados con 25 mg/kg. No hubo efectos fetales con 5 o con 10 mg/kg; los aumentos de las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y demoras de la osificación fueron observados con 25 y 50 mg/kg y dosis más altas. Con dosis que oscilaron entre 80 mg/kg (aprox.20-60 x la dosis humana recomendada) a 320 mg/kg, la embrioletalidad en ratas estaba aumentada y las anormalidades fetales incluyeron costillas onduladas, paladar escindido y osificación cráneo-facial anormal. Estos efectos concuerdan con la inhibición de la síntesis de estrógeno en ratas y puede ser un resultado de efectos conocidos de estrógeno reducido durante la preñez, organogénesis y parición.

Fluconazol debe ser usado en el embarazo solo si los potenciales beneficios justifican el posible riesgo.

No se sabe si Fluconazol es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche humana, se debe ejercer cautela cuando Fluconazol es administrado a una madre lactante.

PRECAUCIONES EN EL USO:

Debe considerarse la posibilidad de interacciones entre fluconazol y otros medicamentos por lo que en caso de duda se debe consultar siempre al médico.

En tratamientos prolongados debe vigilarse la función hepática dosando las trasaminasas.

El fluconazol no altera la capacidad de conducir automóviles o manejar maquinarias.

El empleo de fluconazol por vía oral no exime de medidas de higiene local en áreas afectadas por la micosis.

REACCIONES ADVERSAS:

El 16% de más de 4000 pacientes tratados con Fluconazol en ensayos clínicos de 7 días o más experimentaron algún efecto adverso. El tratamiento fue discontinuado en el 15% de los pacientes debido a efectos clínicos adversos y en el 1,3 % de los pacientes debido a anormalidades de las pruebas de laboratorio.

En ensayos clínicos combinados los pacientes con enfermedad subyacente seria (predominantemente SIDA o cáncer), rara vez han desarrollado reacciones hepáticas serias o trastornos exfoliativos de piel durante el tratamiento con

Fluconazol. Dos de estas reacciones hepáticas y un trastorno exfoliativo de la piel (síndrome Stevens-Johnson) estaban asociados con un resultado fatal. Debido a que la mayoría de estos pacientes estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes, incluyendo muchas que se sabe son hepatotóxicas o están asociadas con trastornos exfoliativos de la piel; la asociación causal de estas reacciones con la terapia con Fluconazol no es segura.

Efectos adversos clínicos fueron informados con más frecuencia en pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (21%) que en pacientes sin infección de HIV (13%).

Los siguientes efectos clínicos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron con una incidencia del 1% o mayor en 4048 pacientes medicados con Fluconazol durante 7 o más días en ensayos clínicos: náuseas 3,7 %, cefalea 1,9 %, erupción cutánea 1,8%, vómitos 1,7 %, dolor abdominal 1,7 % y diarrea 1,5 %.

En dos ensayos comparativos que evaluaron la eficacia de Fluconazol para la supresión de recaída de meningitis criptocócica, se observaron un aumento estadísticamente significativo de los niveles medios de SGOT a partir de valores iniciales de 30 UI/l a 41 UI/l a 41 UI/l en un ensayo y 34 UI/l a 66 UI/l en el otro. La proporción global de elevaciones de transaminasa sérica de más de 8 veces el límite superior de la normal fue de aproximadamente 1% en pacientes tratado con Fluconazol en ensayos clínicos. Estas elevaciones ocurrieron en pacientes con enfermedad subyacente severa, predominantemente SIDA o cáncer, habiendo recibido la mayoría de ellos múltiples medicaciones concomitantes, incluyendo muchas que se saben son hepatotóxicas.

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

Consultar al médico.

No hubo informes de casos de sobredosis con Fluconazol.

En el caso de sobredosis, debe instituirse el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico, si estuviera clínicamente indicado).

Fluconazol es ampliamente excretado en orina. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas reduce los niveles plasmáticos en aproximadamente el 50 %.

En ratones y ratas que reciben dosis muy altas de Fluconazol, los efectos clínicos en ambas especies, incluyeron reducción de la motilidad y respiración, ptosis, lagrimeo, salivación, incontinencia urinaria, pérdida del reflejo de enderezamiento y cianosis; la muerte estaba precedida, a veces, de convulsiones clónicas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA):

Candidiasis vaginal:

La dosis recomendada de fluconazol es una dosis única de 150 mg. Para evitar la reinfección es aconsejable el tratamiento concomitante de la pareja con igual dosis de 150 mg en una única toma.

Dermatomicosis:

Para dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida, la dosis recomendada es 150 mg una vez por semana o 50 mg una vez por día.

La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas, pero la tinea pedis puede requerir hasta 6 semanas. Para la pitiriasis o tinea versicolor la dosis recomendada es de 50 mg/día durante 2 a 4 semanas.

Para tinea unguium, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana. El tratamiento debe ser continuado hasta que la uña infectada sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada). El re-crecimiento de las uñas de los dedos de las manos y de los pies normalmente requiere 3 a 6 meses y 6 a 12 meses, respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar ampliamente entre los individuos y según la edad. Después del tratamiento exitoso de infecciones crónicas de larga duración, las uñas ocasionalmente pueden permanecer deformadas.

Candidiasis orofaríngea:

La dosis recomendada es de 200 mg el primer día, seguida de 100 mg una vez al día.

El tratamiento debe ser continuado durante 14 días.

Para la candidiasis oral atrófica asociada al uso de dentadura postiza, la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días administrada concurrentemente con medidas antisépticas locales de la dentadura postiza.

Candidiasis esofágica:

La dosis recomendada es de 200 mg el primer día seguida por 100 mg una vez al día. Se pueden utilizar dosis de hasta 400 mg/día según criterio médico. El tratamiento debe prolongarse durante un mínimo de 3 semanas y por lo menos dos semanas seguido a la resolución de los síntomas.

Candidiasis sistémica:

No se ha establecido la dosis terapéutica óptima y la duración de la terapia en candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía. En estudios abiertos con un número limitado de pacientes se han utilizado dosis de hasta 400 mg diarios.

Infección del tracto urinario y peritonitis:

Se recomiendan dosis diarias entre 50 y 200 mg.

Meningitis criptocócica:

La dosis recomendada para el tratamiento de la meningitis aguda criptocócica es de 400 mg el primer día, seguida de 200 mg una vez al día.

Se pueden utilizar dosis de 400 mg al día, según criterio médico.

La duración del tratamiento para la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas luego de la negativización del cultivo del líquido cefalorraquídeo.

La dosis recomendada de fluconazol para la supresión de la recurrencia de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA es de 200 mg diarios.

Profilaxis en pacientes con transplante de médula ósea:

La dosis diaria recomendada para la prevención de candidiasis en pacientes con transplante de médula ósea es de 400 mg un vez al día. En los pacientes donde se presume que puede haber una severa granulocitopenia (menos de 500 neutrófilos por mm^3) se debe comenzar con fluconazol en forma profiláctica algunos días antes del comienzo de la neutropenia y continuar durante 7 días luego que el número de neutrófilos alcanzó las 1000 células por mm^3 .

Dosis y administración en niños:

La siguiente equivalencia de dosis debe proveer una exposición equivalente en pacientes pediátricos y adultos:

Pacientes pediátricos	Adultos
3 mg/kg.	100 mg.
6 mg/kg.	200 mg.
12 mg/kg.	400 mg.

Candidiasis orofaríngea:

La dosis recomendada en niños es de 6 mg/kg el primer día, seguida de 3 mg/kg

una vez al día.

La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas para evitar la recurrencia de la infección.

Candidiasis esofágica:

Se recomienda una dosis de 6 mg/kg el primer día, seguida de 3 mg/kg una vez al día. Se pueden utilizar dosis de hasta 12 mg/kg/día según criterio médico.

La duración de la terapia debe ser de un mínimo de tres semanas y por lo menos dos semanas más luego de la resolución de los síntomas.

Candidiasis sistémica:

Para el tratamiento de la candidemia y de infección diseminada por *Candida* han sido utilizadas dosis diarias de 6-12 mg/kg/día.

Meningitis criptocócica:

Para el tratamiento de la meningitis aguda criptocócica, la dosis recomendada es de 12 mg/kg el primer día seguido por 6 mg/kg una vez al día, según criterio médico. La duración recomendada del tratamiento para la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas luego que el cultivo de líquido cefalorraquídeo se negativice. Para la supresión de la recurrencia de la meningitis criptocócica en niños con SIDA, la dosis recomendada es de 6 mg/kg una vez al día.

Uso en gerontes:

Si no hay evidencia de deterioro renal, las recomendaciones de dosis normal deben ser adoptadas.

Para pacientes con deterioro renal (clearance de creatinina inferior a 40 ml/minuto), el programa de dosificación debe ser ajustado a lo informado a continuación.

Pacientes con insuficiencia renal:

Fluconazol es excretado predominantemente en orina como droga inalterada. No son necesarios ajustes de la terapia de dosis únicas. En el tratamiento de dosis múltiple con insuficiencia renal se debe administrar una carga inicial de 50 a 500 mg. Después, la dosis diaria (de acuerdo a las indicaciones) debe ser establecida según la siguiente tabla:

Clearance de creatinina ml/minuto	Porcentaje de dosis Recomendada
> 50	100 %
11 –50	50 %
Pacientes en hemodiálisis periódica	Una dosis recomendada después de cada diálisis

Pacientes en hemodiálisis:

Una sesión de hemodiálisis de 3 horas reduce las concentraciones plasmáticas en aproximadamente un 50%.

Cuando se cuenta solo con la creatinina sérica como medida de la función renal, se debe usar la siguiente fórmula para estimar el clearance de creatinina en los adultos:

$$\text{Varones: } \frac{\text{Peso (Kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor anterior.

En el caso de los niños con insuficiencia renal, la reducción de dosis debe ser paralela a la recomendada en adultos. Se puede usar la siguiente fórmula para estimar el clearance de creatinina en niños:

$$K \times \frac{\text{altura (cm)}}{\text{Creatinina sérica (mg/100 ml)}}$$

Dónde: K = 0,55 para niños mayores de 1 año y 0,45 para lactantes.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1, 2, y 4 comprimidos