

FLUCONAZOL VANNIER®

VENTA
BAJO
RECETA

Fluconazol 50 - 100 - 150 - 200 mg • Comprimidos
Fluconazol 2 mg/ml • Inyectable en solución I.V.

**REACCIONES
ADVERSAS**

Uso intravenoso: Se aconseja la dilución de 1 ampolla de 100 ml en 100 ml de solución fisiológica, logrando una concentración de 1 mg/ml.

La administración intravenosa debe hacerse a un máximo de 200 mg/hora dados en aplicación continuada. Cuando se pasa de I.V. a la oral o viceversa, no es necesario cambiar la dosis diaria.

Un frasco ampolla de 100 ml, contiene solución salina al 0,9% con 200 mg de droga (Fluconazol); significa que por cada 100 ml de solución hay 15 mmoles de Na+ y 15 de Cl-.

Si bien el **Fluconazol Vannier** es bien tolerado en dosis de hasta 400 mg, puede producir: náuseas, diarrea, dolor abdominal, flatulencia. Además de los efectos gastrointestinales puede producir rash, pero muy raramente reacciones exfoliativas en mucosa o en la piel. Igual que otros azoles, en raras ocasiones se ha reportado anafilaxis.

Candidiasis genital: pacientes recibiendo una dosis única de Fluconazol de 150 mg, se observó: cefalea, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, temblores y alteración del gusto.

Pacientes que recibieron múltiples dosis para otras infecciones: (las reacciones adversas fueron informadas más frecuentemente en pacientes con SIDA).

Náuseas, cefaleas, rash cutáneo, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Hepatobiliares: elevación de las transaminasas, hepatitis, colestasis, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, ictericia, toxicidad hepática, (elevación de las transaminasas, FAL, TGO, TGP y bilirrubina), la elevación de las transaminasas fue mayor en pacientes a quienes se les administró conjuntamente Fluconazol y algunos de los siguientes fármacos: rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico y sulfonilureas y también en pacientes con SIDA u otras enfermedades malignas.

Inmunológicas: en muy pocos casos se informó anafilaxis.

Sistema Nervioso Central: mareos y convulsiones.

Dermatológicas: reacciones exfoliativas de la piel, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.

Hematológicas: leucopenia (neutropenia y agranulocitosis), trombocitopenia.

Metabólicos: hipercolesterolemia, hipertigliceridemia, hipocalemia. Niños: en estudios realizados en pacientes pediátricos desde 1 día hasta 17 años de edad, las reacciones adversas más comúnmente observadas fueron: vómitos (5%), dolor abdominal (3%), náuseas (2%), diarrea (2%) y elevación de transaminasas y de fosfatasa alcalina.

SOBREDOSIFICACION

En caso de sobredosis, es adecuado el tratamiento sintomático (con lavado gástrico incluido si es necesario). El Fluconazol se excreta principalmente en la orina como droga sin metabolizar. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en un 50% aproximadamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACION

Fluconazol Vannier (50-100 mg): Envases conteniendo 7, 14 y 28, 500 y 1000 comprimidos; los dos últimos para uso hospitalario.

Fluconazol Vannier (150 mg-200 mg): Envases conteniendo 1, 2, 4, 14, 500 y 1000 comprimidos; los dos últimos para uso hospitalario.

Fluconazol Vannier inyectable: Envases conteniendo 1, 50 y 100 frascos ampolla de 100 ml; los dos últimos para uso hospitalario.

CONSERVACION

Comprimidos: Conservar por debajo de los 30 °C.

Inyectable: Conservar entre 5 °C y 30 °C, no congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por:



Laboratorio VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Planta Industrial y Administración:
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tels.: (011) 4303-4365/4366/4114

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.851

Rev. 03/18
IPPR00411

visualpoint.com.ar

0618a

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:
Fluconazol 50 mg; 100 mg; 150 mg y 200 mg.
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Almidón glicolato de sodio, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina PH 101, Estearato de magnesio, Talco, c.s.

Cada ml de Inyectable contiene:
Fluconazol 2,0 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio, Agua para inyección, c.s.

**ACCION
TERAPEUTICA**

Antimicótico de uso sistémico -derivado triazolico- (según ATC J02A.C).

INDICACIONES

El tratamiento puede comenzarse antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio, sin embargo cuando estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ser ajustada de acuerdo a los mismos.

- a- Candidiasis genital (vulvovaginitis, balanitis).
- b- Candidiasis de las mucosas orofaríngea y esofágica.
- c- Criptococosis (meningitis o infección de otros parénquimas)
- d- Candidiasis sistémica (candidemia, candidiasis diseminada y candidiasis invasiva), incluyendo infecciones del peritoneo, aparato urinario y aparato respiratorio.
- e- Prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos en riesgo como consecuencia de la neutropenia producto de haber recibido radio o quimioterapia (incluyendo pacientes con trasplantes de médula ósea).
- f- Dermatomicosis (tinea pedis, corporis, cruris, versicolor e infección dérmica por Candida).

**ACCION
FARMACOLOGICA**

El Fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la alfa dimetilación del citocromo P450 fúngico. La pérdida de los esteroides normales junto con la acumulación de esteroides alfa metilados serían los responsables de la actividad fungistática del Fluconazol.

FARMACOCINETICA

Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares luego de una administración oral y una administración endovenosa. El Fluconazol es bien absorbido luego de una administración oral. En voluntarios normales, la biodisponibilidad para una administración oral de Fluconazol es mayor al 90% de los niveles obtenidos después de una administración endovenosa.

Las concentraciones plasmáticas, en voluntarios (metabolizadores rápidos), se produce entre 1-2 horas, con una vida media de eliminación de 30 hs, luego de una administración oral. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

Luego de la administración de Fluconazol en dosis única o dosis múltiples durante más de 14 días, se logra una buena penetración por todos los fluidos corporales.

La eliminación del Fluconazol se realiza principalmente por excreción renal, aproximadamente el 80% de la droga administrada aparece inalterada en la orina, y aproximadamente el 11% es eliminada como metabolitos en la orina.

La farmacocinética del Fluconazol está afectada por una reducción en la función renal. Existe una relación inversa entre la vida media de eliminación y el clearance de creatinina. La dosis de Fluconazol debe ser reducida en pacientes con daño renal. (ver Posología).

CONTRAINDICACIONES

Contraíndico en pacientes sensibles a la droga y a los compuestos relacionados con el Fluconazol y durante el embarazo y la lactancia. Está contraíndico la administración de cisapride a pacientes que reciben Fluconazol. Se ha informado en pacientes recibiendo Fluconazol 200 mg/día y cisapride 20 mg cuatro veces al día, de alteraciones cardíacas, incluyendo "torsade de pointes". (Ver Interacciones).

ADVERTENCIAS

Se ha asociado el uso de dicha droga con la aparición de escasos casos de toxicidad hepática severa, los cuales en algunos casos ha sido reversible con la suspensión de la misma. Aquellos pacientes que, durante el tratamiento, manifiesten alteraciones en el hepatograma deberán ser monitoreados debido a la posibilidad de desarrollar una injuria hepática de mayor severidad. Pacientes que desarrollen rasos durante el tratamiento deberán ser monitoreados de cerca y en caso que la patología progrese se deberá proceder a su suspensión.

PRECAUCIONES

Embarazo y lactancia: no se recomienda su uso durante dicho período. Existe una asociación entre el uso de Fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo. Europa realizó un estudio de cohortes basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar la relación entre la administración de Fluconazol oral en embarazadas y el riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de Fluconazol oral en mujeres embarazadas se asocia con un aumento de riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo, comparado con mujeres no expuestas o mujeres en tratamiento con azoles tópicos. En el caso de nacido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de Fluconazol son clínica y estadísticamente significativos. También, estudios previos sobre la seguridad del Fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas. El Fluconazol en dosis estándar y trata-

mientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que el Fluconazol en altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.

Uso en pediatría: en estudios realizados, el Fluconazol demostró ser efectivo en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea en niños de 6 meses a 13 años de edad.

El empleo de Fluconazol en niños con meningitis criptocócica, candidiasis esofágica o candidiasis sistémica, se basa en la eficacia demostrada para dichas patologías en adultos y por el resultado de algunos estudios clínicos pediátricos no comparativos. Además estudios farmacocinéticos en niños han establecido una proporcionalidad de dosis entre niños y adultos (Ver Posología).

Interacciones medicamentosas:

- Anticoagulantes cumarínicos y warfarínicos: se ha comprobado un aumento del tiempo de protrombina, por lo que se recomienda un cuidadoso control del mismo.

- Hidroclorotiazida: puede aumentar la concentración plasmática de Fluconazol en un 40%; esto debe tenerse en cuenta para su dosificación.

- Fenoitina: puede incrementar los niveles de fenoitina a un grado significativo, por lo que cuando se administran ambas drogas, los niveles de fenoitina deben ser controlados y ajustados para mantener los niveles terapéuticos.

- Hipoglucemiantes orales: el Fluconazol reduce el metabolismo de tolbutamida, gliburida y glicipida, incrementándose la concentración plasmática de estos agentes, la administración simultánea con sulfonilureas orales, prolonga la vida media plasmática de éstas. No debe descartarse la posibilidad de un episodio de hipoglucemia en pacientes diabéticos, cuando se administran en forma conjunta ambas drogas (Fluconazol y sulfonilureas), debiéndose controlar cuidadosamente la glucemia y si es necesario ajustar la dosis de sulfonilurea.

- Rifampicina: aumenta el metabolismo del Fluconazol, debiéndose considerar por lo tanto el aumento de la dosis del mismo.

- Ciclosporina en pacientes que reciben Fluconazol, se recomienda el chequeo de la concentración plasmática ya que en un caso de trasplante renal, se comprobó un aumento de la concentración de ciclosporina, y en otro caso de trasplante de médula ósea, una disminución de la concentración.

- Teofilina: el Fluconazol incrementa las concentraciones plasmáticas de teofilina, los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad con teofilina deben ser observados mientras estén recibiendo Fluconazol y modificar la terapia si se presentan signos de toxicidad.

- Terfenadina: el uso concomitante con Fluconazol en dosis de 400 mg o mayores está contraindicado, se incrementan significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina, observándose la aparición de serias arritmias cardíacas, secundarias a la prolongación del intervalo QTc. La coadministración de Fluconazol a dosis menores de 400 mg/día con terfenadina debería ser monitoreada.

- Cisapride: se han informado casos de alteraciones cardíacas, incluyendo "torsade de pointes". (Ver Contraindicaciones).

- Astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450, pueden asociarse a la elevación de la concentración plasmática de dichas drogas. Al carecer de informes definitivos, se deberá tener precaución en la coadministración del Fluconazol y astemizol.

- Rifabutina: hay informes de pacientes que desarrollaron uveítis. Deberá controlarse cuidadosamente a dichos pacientes.

- Tacrolimus: hay informes de pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad cuando se coadministró Fluconazol y deberá controlarse cuidadosamente a dichos pacientes.

- Etilnilestradiol y levonorgestrel (presentes en los anticonceptivos orales), el Fluconazol produce un aumento de los niveles plasmáticos de etilnilestradiol y levonorgestrel; a pesar de ello en algunos pacientes se observó disminuciones superiores a 47% y 33% de los niveles plasmáticos de etilnilestradiol y levonorgestrel. La información actual disponible indicaría que dicha disminución correspondería a una variación al azar. Mientras existe evidencia que el Fluconazol puede inhibir el metabolismo del etilnilestradiol y levonorgestrel, no existe evidencia que el Fluconazol sea inductor del metabolismo de dichas drogas.

- Zidovudina, luego de la administración del Fluconazol, en 13 voluntarios con SIDA, quienes estaban con una dosis estable de zidovudina de al menos dos semanas. La relación entre el metabolito GZDV y la droga inalterada (zidovudina), disminuyó notablemente luego de la administración de Fluconazol.

Los estudios de interacción con otras drogas diferentes a las mencionadas anteriormente, no se han llevado a cabo, pero se debe tener en cuenta que dicha interacción podría ocurrir.

La terapéutica debe estar basada en el tipo y la severidad de la infección fúngica.

Adultos:

Candidiasis sistémica (candidemia, candidiasis diseminada y candidiasis invasiva): una dosis de 400 mg/día en la primera dosis, seguido por 200 mg diarios. Según la respuesta clínica del paciente, esta dosis puede ser incrementada a 400 mg/día.

Candidiasis orofaríngeas: 50 mg/día en una sola toma durante 7 a 14 días. En candidiasis atrófica oral (incluidos los casos de prótesis

dental), la dosis normal es de 50 mg/día durante 14 días, en conjunto con medidas antisépticas locales en la prótesis.

En casos inmunitarios severos el tratamiento puede prolongarse por períodos mayores.

Infecciones candidiásicas en mucosas, excepto candidiasis genital. por ej. candiduria, esofagitis, candidiasis mucocutánea: la dosis normal efectiva es de 50 mg/día durante 14 a 30 días. En casos difíciles la dosis puede ser aumentada a 100 mg/día. En candidiasis genital una dosis única de 150 mg.

Infecciones criptocócicas de las meninges, e infecciones de otros parénquimas: 1 dosis de 400 mg el primer día y luego 200 mg/día en una sola toma durante 6 a 8 semanas. De acuerdo a la respuesta clínica, aumentar a 400 mg/día. En los casos de pacientes HIV positivos como prevención de la recaída de una meningitis criptocócica puede ser administrada indefinidamente una dosis diaria de 100-200 mg.

Prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos, en riesgo, como consecuencia de la neutropenia producto de haber recibido radio o quimioterapia (incluyendo pacientes con trasplante de médula ósea) : en pacientes neutropénicos que hayan recibido tratamiento quimioterápico o radioterápico, la dosis recomendada oscila entre 50 y 400 mg/día dependiendo en el riesgo potencial que el paciente posea de padecer una enfermedad de origen micótico. En pacientes con trasplante de médula ósea, se recomienda una dosis inicial de 400 mg/día. El tratamiento debería empezarse algunos días antes que se produzca la neutropenia; debiendo continuar hasta 7 días posteriores al ascenso de neutrófilos por encima de un valor de 1000 células por mm³.

Dermatomicosis: la dosis diaria recomendada es de 50 mg. La duración del tratamiento es de 2-4 semanas aproximadamente, excepto en el caso de la tinea pedis donde se recomienda una duración de hasta 6 semanas – no debiendo sobrepasar ese tiempo-.

Niños:

El siguiente esquema provee información de equivalencia de dosis entre pacientes pediátricos y adultos:

Pacientes Pediátricos	Adultos
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12 mg/kg	400 mg

Basado en la prolongada vida media que se observa en recién nacidos prematuros (edad gestacional entre 26-29 semanas), estos niños en las primeras dos semanas de vida, deberían recibir la misma dosis (mg/kg) que otros niños, pero administrada cada 72 hs.. Luego de las dos primeras semanas, estos niños deben ser medicados una vez al día. No hay información farmacocinética disponible en niños nacidos a término.

Candidiasis orofaríngea: la dosis recomendada es de 6 mg/kg en el 1er. día, seguido por 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento debe ser administrado al menos durante 2 semanas, para disminuir la probabilidad de recaídas.

Candidiasis esofágica: la dosis recomendada es de 6 mg/kg en el 1er. día, seguido por 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento se debe continuar durante tres semanas como mínimo y durante al menos dos semanas luego de la desaparición de los síntomas.

Candidiasis sistémica: se utilizaron dosis diarias de Fluconazol de 6-12 mg/kg/día en estudios en un número reducido de niños.

Meningitis criptocócica: la dosis recomendada es de 12 mg/kg en el 1er. día seguido por 6 mg/kg una vez al día. La duración recomendada para el tratamiento inicial es de 10-12 semanas después que los cultivos del líquido cefalorraquídeo dan negativos.

Para evitar las recaídas en niños con meningitis criptocócica con SIDA, la dosis recomendada de Fluconazol es de 6 mg/kg una vez al día.

No se recomienda el uso de Fluconazol en pacientes menores de 16 años; sin embargo, si el médico considera imprescindible su administración a niños de 1 año o mayores sin insuficiencia renal, pueden recomendarse las siguientes dosis: 1-2 mg/kg/día para las candidiasis superficiales y 3-6 mg/kg/día para candidiasis criptocócicas sistémicas. Para niños de 5-15 años, pueden administrarse dosis mayores en casos de infecciones muy severas.

Ancianos:

Si no hay insuficiencia renal, prescribir las dosis normales recomendadas.

En los casos con insuficiencia renal, administrar las dosis que a continuación se detallan:

Pacientes con insuficiencia renal:

En dosis única no es necesario ningún ajuste.

En pacientes con daño renal que han recibido dosis múltiples de Fluconazol, se debe administrar una dosis de carga inicial de 50-400 mg. Luego de dicha dosis de carga, la dosis diaria se debe basar en la siguiente tabla:

Clearance de creatinina (ml/min)	% de dosis recomendada
>50	100
<50 (sin diálisis)	50
Pacientes que reciben diálisis regularmente	100 (luego de cada diálisis)