

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TAVOR®

COMPRIMIDOS 150 mg

Fluconazol

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Fluconazol

150 mg

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

INDICACIONES:

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

CLASIFICACION:

Antimicótico

ADVERTENCIAS:

No administrar a niños menores de 12 años sin indicación médica.

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.

CONTRAINDICACIONES:

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.

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 trasplante 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, mutagénesis 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 reflejados 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 anomalías fetales incluyeron costillas onduladas, paladar escindido y osificación craneo-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.

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 anomalías 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 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.

PRECAUCIONES:

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 controlando las transaminasas.

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.

Los pacientes deben informar a su médico si están embarazadas o si se embarazan mientras están tomando fluconazol. El médico determinará la conveniencia de suspender o continuar el tratamiento.

No es recomendable tomar fluconazol si está amamantando a su niño. Cualquier duda, consúltela con su médico tratante o con el médico del niño.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

- 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 trasplante de médula ósea:

La dosis diaria recomendada para la prevención de candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea es de 400 mg una 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:

<u>Pacientes pediátricos</u>	<u>Adultos</u>
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 cándida 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 ceforraquídeo sea negativo. 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.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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.

No repita el tratamiento sin indicación médica

No recomiende este medicamento a otra persona