

Nimic®

Fluconazol

Comprimidos

Industria Argentina - Venta bajo receta



FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada comprimido contiene:

Fluconazol	50,00 mg.	100,00 mg.	150 mg.	200,00 mg.
Cellactose	91,00 mg.	182,00 mg.	273 mg.	364,00 mg.
Almidón Glicolato Sódico	6,00 mg.	12,00 mg.	18 mg.	24,00 mg.
Estearato de Magnesio	3,00 mg.	6,00 mg.	9 mg.	12,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antimicótico sistémico

INDICACIONES: El tratamiento puede ser instituido antes que sean conocidos los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ser ajustada de acuerdo con los mismos.

1. Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocócica e infecciones en otros sitios (por ej. pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados los huéspedes normales, pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con transplante de órganos o con otras causas de inmunosupresión. FLUCONAZOL puede ser usado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocócica en los pacientes con SIDA. **2. Candidiasis sistémica** incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasiva incluyendo infecciones del peritoneo, endocardio, ojo y aparatos respiratorio y urinario. Pueden ser tratados con FLUCONAZOL pacientes con enfermedades malignas, internados en unidades de cuidado intensivo o que reciben tratamiento citotóxico o terapia inmunosupresora, como así también aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica. **3. Candidiasis mucosa.** Esto incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral atrófica crónica (por dentadura postiza). Pueden ser tratados los huéspedes normales y los pacientes con compromiso de la función inmunitaria. Prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA. **4. Candidiasis genital.** Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; y profilaxis para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios por año). Balanitis candidiásica. **5. Prevención de la infección fúngica** en pacientes con enfermedades malignas quienes están predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia citotóxica o de la radioterapia. **6. Dermatomycosis** incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicosis) e infecciones dérmicas por Candida. **7. Micosis** endémicas profundas en pacientes inmunocompetentes, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Propiedades Farmacodinámicas: FLUCONAZOL agente antifúngico triazólico, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides en los hongos. FLUCONAZOL administrado tanto oralmente 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 intracraniales, por Microsporium spp, y por Trichophyton spp. FLUCONAZOL también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones por Blastomyces dermatitidis; por Coccidioides immitis, incluyendo infecciones intracraniales; 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. FLUCONAZOL es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P450. FLUCONAZOL 50 mg diarios administrados hasta 28 días ha demostrado no afectar las concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre o las concentraciones esteroideas en las mujeres en edad de embarazarse. FLUCONAZOL 200 a 400 mg diariamente, no posee ningún efecto clínico significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta de ACTH estimulada en voluntarios sanos de sexo masculino. Los estudios de interacción con antipirina indican que FLUCONAZOL 50 mg en dosis única o múltiple no afecta el metabolismo de esta sustancia. Propiedades Farmacocinéticas: Las propiedades farmacocinéticas de FLUCONAZOL son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa. 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 concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas post dosis, 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 4-5 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 en el esputo, son similares a los niveles plasmáticos. En 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 eccrino. FLUCONAZOL se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de FLUCONAZOL después de 12 días fue de 73 µg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento, la concentración fue aún de 5,8 µg/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 µg/g y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1 µg/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 µg/g en uñas sanas y 1,8 µg/g en uñas enfermas; y el fluconazol fue aún medible en las muestras de uñas 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.

Farmacocinética en Niños: En niños, se han informado los siguientes datos farmacocinéticos:

Edad Estudiada	Dosis (mg/kg)	Vida Media	AUC (horas) (mcg.h/ml)
11 días - 11 meses	Única-IV 3 mg/kg	23	110,1
9 meses - 13 años	Única-Oral 2 mg/kg	25,0	94,7
9 meses - 13 años	Única-Oral 8 mg/kg	19,5	362,5
5 años - 15 años	Múltiple-IV 2 mg/kg	17,4*	67,4*
5 años - 15 años	Múltiple-IV 4 mg/kg	15,2*	139,1*
5 años - 15 años	Múltiple-IV 4 mg/kg	15,2*	139,1*
Edad Media 7 años	Múltiple-Oral 3 mg/kg	15,5	41,6

* Indica día final

Se administró por vía intravenosa 6 mg/kg de fluconazol cada tres días por un máximo de 5 dosis a recién nacidos prematuros (edad gestacional: alrededor de 28 semanas), mientras éstos permanecían en la unidad de terapia intensiva. La vida media promedio (horas) fue 74 (rango: 44-185) en el día 1, que disminuyó con el tiempo a 53 (rango: 30-131) en el día 7 y a 47 (rango: 27-68) en el día 13. El área bajo la curva (mcg.h/ml) fue 271 (rango: 173-385) en el día 1 que aumentó a 490 (rango 292-734) en el día 7 y disminuyó a 360 (rango: 167-566) en el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1183 (rango: 1070-1470) en el día 1 y que aumentó con el tiempo a 1184 (rango: 510-2130) en el día 7 y 1328 (rango: 1040-1680) en el día 13. **Farmacocinética en Ancianos:** Un estudio farmacocinético fue realizado en 22 individuos, de 65 años de edad o mayores que recibieron una dosis oral de 50 mg de fluconazol. Diez de estos pacientes se encontraban recibiendo diuréticos en forma concomitante. La Cmax fue de 1,54 mcg/ml y ocurrió 1,3 horas luego de la dosis. La AUC media fue 76,4 ± 20,3 mcg.h/ml, y la vida media terminal promedio fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos informados en voluntarios masculinos jóvenes normales. La coadministración de diuréticos no alteró en forma significativa la AUC o la Cmax. Además, el clearance de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de la droga recuperada sin cambios en la orina (0 - 24 hr, 22%) y las estimaciones del clearance renal de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos, fueron generalmente más bajos que aquellos en voluntarios más jóvenes. De este modo, la alteración de la disposición de fluconazol en ancianos parece estar relacionada con la reducida función renal característica de este grupo. Una representación de la vida media de eliminación terminal de cada individuo versus el clearance de creatinina comparado con la curva del clearance de vida media previsible de creatinina derivado de individuos normales y de individuos con variados grados de insuficiencia renal, indicó que en 21 de 22 individuos disminuyó, dentro del 95% del intervalo de confianza, las curvas del clearance de la vida media previsible de creatinina. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de que los valores más altos en los parámetros farmacocinéticos observados en individuos ancianos comparados con voluntarios masculinos jóvenes normales se deben a la disminuida función renal que se espera en los ancianos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: 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. **Dermatomycosis:** Para dermatomycosis, incluyendo tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida, la dosis recomendada es 150 mg una vez por semana ó 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 dentaduras postizas, 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 de 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

DOSIS Y ADMINISTRACION 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 de que el cultivo de líquido cefalorraquídeo 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 GERENTES: Si no hay evidencia de deterioro renal, se deben adoptar las dosis normales recomendadas. Para pacientes con deterioro renal (depuración de creatinina inferior a 40 ml/minuto), el programa de dosificación debe ser ajustado a lo informado a continuación. **PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL:** Fluconazol se excreta predominantemente por la orina como droga sin cambios. No es necesario ningún ajuste en los tratamientos con dosis únicas. En pacientes (incluidos niños) con deterioro de la función renal que reciban dosis múltiples de FLUCONAZOL debe ser administrada una dosis inicial de carga de 50 mg, a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debe ser basada en la tabla siguiente:

Depuración de creatinina mL/minuto	Porcentaje de dosis Recomendada
> 50	100 %
≤ 50 (No diálisis)	50 %
Diálisis regular	100 % luego de cada diálisis

CONTRAINDICACIONES: FLUCONAZOL no debe ser usado en los pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga, a los compuestos azólicos relacionados, o a cualquier otro componente de la fórmula. La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben FLUCONAZOL en dosis múltiples de 400 mg por día o mayores basado en resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples (ver Interacciones de la droga). La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben flucanazol. (Ver Interacciones de la droga).

ADVERTENCIAS: FLUCONAZOL ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática severa incluyendo casos fatales, principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes severas. En los casos de hepatotoxicidad asociada a FLUCONAZOL no fue observada una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, el sexo o edad del paciente. La hepatotoxicidad de FLUCONAZOL generalmente ha sido reversible con la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que desarrollaron pruebas de función hepática anormal durante el tratamiento con NIMIC deben ser monitoreados por el posible desarrollo de una injuria hepática más severa. Flucanazol debe ser discontinuado si los signos y síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de una enfermedad hepática pueden ser atribuibles a flucanazol. Raramente los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con flucanazol. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con muchas drogas. Si se desarrollara rash cutáneo en un paciente tratado por una infección fúngica superficial que es considerado atribuible a flucanazol, debe evitarse toda terapéutica posterior con este agente. Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollan rash cutáneo, éstos deben ser monitoreados muy de cerca y discontinuar la terapia con flucanazol si aparecen lesiones ampollasas o si se desarrolla un eritema multiforme. La coadministración de flucanazol a dosis menores de 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente. (Ver Interacciones de la droga). En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxis. Algunos azoles, incluyendo flucanazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia realizada luego de la comercialización, hubo muy raros casos de prolongación del intervalo QT y torsada de puntas en pacientes a los que se administró flucanazol. Estos informes incluyeron pacientes graves con múltiples factores de riesgo confusos, tales como enfermedad cardíaca estructural, anomalías electrolíticas y medicamentos concomitantes que pudieron haber contribuido. Flucanazol debe ser administrado con cuidado a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.

PRECAUCIONES: Uso en el Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Han habido informes de anomalías congénitas múltiples en niños cuyas madres estaban siendo tratadas durante 3 o más meses con un tratamiento con flucanazol a dosis altas (400 a 800 mg/día) para coccidioidomicosis. No es clara la relación entre la utilización de flucanazol y estos eventos. Han sido observados solamente en animales efectos adversos fatales con una dosificación asociada con toxicidad materna. No se observaron efectos fatales a 5 ó 10 mg/kg; a dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis mayores se observaron aumentos en las variantes anatómicas fetales (costillas suprenumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación. A dosis desde 80 mg/kg (aproximadamente 20 a 60 veces la dosis recomendada en seres humanos) a 320 mg/kg, aumentó la embrioletalidad en ratas y las anomalías fetales incluyeron malformación estructural de costillas, paladar hendido y osificación craneo facial anormal. Estos efectos son consistentes con la inhibición de la síntesis de estrógeno en ratas y puede ser el resultado de efectos conocidos de niveles reducidos de estrógeno sobre el embarazo, la organogénesis y el nacimiento. El uso de flucanazol 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. **Uso Durante la Lactancia:** FLUCONAZOL se encuentra en la leche materna humana en concentraciones similares al plasma y por lo tanto no se recomienda su uso en las madres en período de lactancia. **Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias:** La experiencia con el uso de FLUCONAZOL indica que la terapéutica con esta droga no deteriora la capacidad de los pacientes para conducir automóviles o usar maquinarias.

Interacciones de la Droga: Anticoagulantes: En un estudio de interacción, flucanazol incrementó el tiempo de protrombina (12%) luego de la administración de anticoagulantes warfarínicos en pacientes masculinos sanos. En experiencia post comercialización, publicadas 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 flucanazol concomitantemente con warfarina. Se debe controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarina. **Azitromicina:** Un estudio abierto randomizado cruzado de tres vías en 18 pacientes sanos, evaluó el efecto de una dosis oral de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una dosis oral de 800 mg de flucanazol así como también los efectos de flucanazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo una interacción farmacocinética importante entre flucanazol y azitromicina. **Benzodiazepinas (de acción corta):** Luego de la administración oral de midazolam, flucanazol 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 flucanazol que con flucanazol administrado por vía intravenosa. Si se necesita una terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que son tratados con flucanazol, se debe considerar disminuir la dosis de benzodiazepinas y se deben controlar apropiadamente a los pacientes. **Sulfonilureas:** Flucanazol prolonga la vida media en plasma de las sulfonilureas orales administradas concomitantemente (clorpromida, glibenclámda, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. Flucanazol y sulfonilureas orales pueden ser coadministrados a 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 recibiendo flucanazol, incrementó las concentraciones plasmáticas de flucanazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería necesitar un cambio en el régimen de dosis de flucanazol en los sujetos que reciben concomitantemente diuréticos, a pesar de lo cual se debe tener en cuenta. **Fenitoína:** La administración concomitante de flucanazol y fenitoína puede incrementar los niveles de fenitoína en un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar ambas drogas concomitantemente, los niveles de fenitoína deben ser monitoreados y la dosis de fenitoína ajustada para mantener los niveles terapéuticos. **Anticonceptivos orales:** Tres estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado han sido llevados a cabo con dosis múltiples de flucanazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel hormonal en el estudio con flucanazol 50 mg, mientras que con una dosis de 200 mg diarios, las áreas bajo la curva de etinil estradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. En un estudio con flucanazol 300 mg una vez por semana, las AUCs de etinil estradiol y noretindrona aumentaron en un 24% y en un 13%, respectivamente. Por lo tanto, flucanazol en dosis múltiples, en estas dosis, es improbable que produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado. **Rifampicina:** La administración concomitante de flucanazol con rifampicina produce una disminución del 25% de la AUC y disminuye en un 20% la vida media del flucanazol. En los pacientes que reciben concomitantemente rifampicina, se debe considerar un aumento en la dosis de flucanazol. **Ciclosporina:** En un estudio publicado farmacocinético en pacientes con trasplante renal se encontró que flucanazol 200 mg diarios incrementó lentamente las concentraciones de ciclosporina. Pero, en otro estudio con dosis múltiples de 100 mg diarios, flucanazol 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 flucanazol. **Teofilina:** En un estudio de interacción placebo controlado, la administración de flucanazol 200 mg durante 14 días resultó en una disminución del 18% en el porcentaje de la tasa media de clearance de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad con teofilina deben ser observados para detectar signos de toxicidad con teofilina mientras estén recibiendo flucanazol y modificar apropiadamente el tratamiento 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 flucanazol no demostró una prolongación del intervalo QTc. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de flucanazol demostró que flucanazol administrado en dosis de 400 mg por día o mayores aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina al ser tomado concomitantemente. El uso combinado de flucanazol, a dosis de 400 mg o mayores, con terfenadina está contraindicado. (Ver Contraindicaciones).

La coadministración de flucanazol a dosis menores que 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente. **Cisaprida:** Han habido informes de eventos cardíacos incluyendo torsada de puntas en pacientes a los que se coadministró flucanazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que la administración concomitante de flucanazol 200 mg una vez al día con cisaprida 20 mg cuatro veces al día produjo un significativo aumento en los niveles plasmáticos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben flucanazol (Ver Contraindicaciones). **Rifabutin:** Se ha informado que existe una interacción cuando flucanazol se administra concomitantemente con rifabutin, llevando a niveles séricos aumentados de rifabutin. Ha habido informes de urticaria en pacientes a los que se coadministró flucanazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y flucanazol concomitantemente deben ser controlados cuidadosamente. **Tacrolimus:** Han habido informes de que existe una interacción cuando se administra flucanazol concomitantemente con tacrolimus, llevando a niveles séricos aumentados de tacrolimus. Han habido informes de nefrotoxicidad en pacientes a los que se coadministró flucanazol y tacrolimus. Los pacientes que reciben tacrolimus y flucanazol concomitantemente deben ser controlados cuidadosamente. **Zidovudina:** Dos estudios farmacocinéticos publicados, resultaron en 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 siguiendo la administración de 200 mg diarios de flucanazol durante 15 días. Hubo un incremento significativo en la 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 flucanazol 400 mg/día durante 7 días. La AUC de zidovudina se incrementó significativamente (74%) durante la coadministración con flucanazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados por el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. La utilización de flucanazol en pacientes utilizando al mismo tiempo astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P-450 puede estar asociada con aumentos en los niveles séricos de estos medicamentos. En ausencia de información definitiva, debe tenerse precaución al coadministrar flucanazol. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente. Los estudios de interacción, publicados han demostrado que cuando flucanazol 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 flucanazol. Los médicos deben estar informados que estudios de interacción droga-droga con otros medicamentos no han sido realizados, pero dichas interacciones pueden ocurrir. **Carcinogénesis:** Flucanazol no mostró evidencia carcinogénica potencial en ratones y ratas tratados oralmente durante 24 meses, a dosis de 2,5; 5 ó 10 mg/kg de flucanazol/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:** Flucanazol, 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 citogénéticos in vivo (células de médula ósea de murinos, siguiendo la administración oral de flucanazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos al flucanazol a 1000 mcg/ml) no mostraron evidencias de mutaciones cromosómicas. **Alteración de la Fertilidad:** Flucanazol 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 observados 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 flucanazol. Este cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con flucanazol (Ver Propiedades Farmacodinámicas).

REACCIONES ADVERSAS: Flucanazol es en general bien tolerado. Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los estudios clínicos y asociadas con flucanazol son: **Trastornos del Sistema Nervioso:** Dolor de cabeza. **Trastornos Gastrointestinales:** Dolor abdominal, diarrea, flatulencias, náuseas. **Trastornos Hepatobiliares:** Toxicidad hepática incluyendo raros casos de fatalidades, fosfatasa alcalina elevada, bilirrubina elevada, SGOT elevada. **Trastornos del Tejido Subcutáneo y de la Piel:** rash. 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 anomalías hepáticas (ver Advertencias y Precauciones) durante el tratamiento con flucanazol y agentes comparativos, pero el significado clínico y la relación con el tratamiento son inciertos. **Otras reacciones adversas: Trastornos del Sistema Linfático y de la Sangre:** Leucopenia incluyendo neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia. **Trastornos del Sistema Inmune:** Anafilaxia (incluyendo angioedema, edema facial, prurito, urticaria). **Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo:** Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia. **Trastornos del Sistema Nervioso:** Mareos, convulsiones, trastorno del gusto. **Trastornos Cardíacos:** Prolongación del intervalo QT, torsada de puntas. **Trastornos Gastrointestinales:** Dispepsia, vómitos. **Trastornos Hepatobiliares:** Insuficiencia hepática, hepatitis, necrosis hepatocelular, ictericia. **Trastornos del Tejido Subcutáneo y de la Piel:** Alopecia, trastornos exfoliativos de la piel, incluyendo síndrome de Stevens – Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

SOBREDOSIFICACIÓN: No hubo informes de casos de sobredosis con Flucanazol. En el caso de sobredosis, debe instituirse el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico, si estuviera clínicamente indicado). FLUCONAZOL es excretado principalmente en la orina; una diuresis forzada probablemente provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en aproximadamente un 50%. 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/ 658-7777.

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 808-2655.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

CONSERVACIÓN: Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30 °C.

PRESENTACIÓN:

NIMIC 50: Envases por 7 comprimidos y 250, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario exclusivo.

NIMIC 100: Envases por 7 comprimidos y 250, 500 y 1000 comprimidos para su uso hospitalario exclusivo.

NIMIC 150: Envases por 1, 2, 4 y 8 comprimidos y 250, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario exclusivo.

NIMIC 200: Envases por 7 comprimidos y 250, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social. Certificado N° 55.873.

Última actualización: Noviembre del 2010.



GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Avda. 2da Rivadavia 23.333 (B1714GJ) - Ituzaingó, Pcia. de Buenos Aires
Tel/Fax: 54 (0) 11 4458-3907 4623-5046

Dirección Técnica: Silvia A. Mudanó. Farmacéutica.
Elaborado en: Galicia 2652 - Capital Federal