Honguil Plus®

Fluconazol

Cápsulas

Venta bajo receta - Industria Argentina

Cada cápsula de HONGUIL PLUS contiene:
Fluconazol 150 mg.
Excipientes: Lactosa; Almidón de maíz; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antimicótico sistémico (Clasificación ATC: J02A C 01)

INDICACIONES:
HONGUIL PLUS está indicado en el tratamiento de:
1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Dermatomicosis incluyendo Tinea pedis, Tinea corpori, Tinea crucis, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicosis) e infecciones dérmicas por Cándida.
5. Micosis endémicas profundas en pacientes inmunocompetentes, coccidioidomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.
6. Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocóccica 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. HONGUIL PLUS puede ser usado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocóccica en los pacientes con SIDA.
7. Candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminadas y otras formas de infección candidiásica invasiva incluyendo infecciones del peritoneo, endocardio, ojo y aparatos respiratorio y urinario. Pueden ser tratados con HONGUIL PLUS pacientes con enfermeddes malignas, internados en unidades de cuidado intesivo o que reciben tratamiento citotóxico o terapia inmunosupresora, así como aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica.

Para identificar el microorganismo causante se debe obtener muestras para cultivo y otros estudios de laboratorio (histopatoloía y serología), antes de iniciar la terapia antimicrobiana.

El tratamiento puede ser instituido antes de 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
Acción farmacológica: HONGUIL PLUS, agente antifúngico triazólico, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroles de los hongos. HONGUIL PLUS 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 Cándida spp, incluyendo candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos por cryptococcus neoformans, incluyendo infecciones intracraneales, por Microsporum spp, y por Trihophyton spp. HONGUIL PLUS también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones por Blastomyces dermatitidis; por Coccidioides immitis, incluyendo infecciones intracraneales; y por Histoplasma capsulatum en animales normales e inmunocomprometidos. Ha habido informes de casos de superinfección con especies de Cándida, distintas de C. albicans, que en general no son susceptibles a fluconazol (por ejemplo, Cándida krusei). Tales casos pueden requerir terapia antifúngica alternativa. HONGUIL PLUS es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450. Fluconazol 50 mg diarios administrados hasta 28 días ha demostrado no afectar las concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre o las concentraciones de esteroides 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 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.
Farmacocinética: Las propiedades farmacocinéticas de HONGUIL PLUS son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa. HONGUIL PLUS 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 con alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en ayunas se produce 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 alcanza 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 proteínas plasmáticas es baja (11 - 12%). HONGUIL PLUS logra una buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de HONGUIL PLUS en la saliva y en el esputo, son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica los niveles de HONGUIL PLUS en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80 % de los niveles plasmáticos correspondientes. Elevadas concentraciones de HONGUIL PLUS en la piel, por encima de las concentraciones séricas, son alcanzadas en el estrato córneo, epidermis - dermis y sudor ecrino. HONGUIL PLUS se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de HONGUIL PLUS 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 HONGUIL PLUS en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4 µg/g y 7 días después de la segunda dosis fue de 7,1 µg/g. La concentración de HONGUIL PLUS en las uñas después de 4 meses de una dosis de 150 mg una vez por semana fue de 4,5 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 HONGUIL PLUS 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 (horas)	AUC (µg.h/ml)
11 días - 11 meses	Única - IV 3 mg/kg	23,0	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 8 mg/kg	17,6*	196,7*
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 estos 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 curva (µg.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 1y que aumentó con el tiempo a 1184 (rango: 510 - 2130) en el dia 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 µg/ml y ocurrió 1,3 horas luego de la dosis. La AUC media fue 76,4 ± 20,3 µg.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 (-24 h, 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 ese 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO:
La dosis diaria de HONGUIL PLUS debería estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica.
La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapia de dosis única.
La terapéutica para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples debería ser continuada hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido.
Un período inadecuado de tratamiento puede llevar a una recurrencia de la infección activa.
Los pacientes con SIDA y meningitis criptocóccica o candidiasis orofaríngea recurrente generalmente requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.

Adultos:
1. En las meningitis criptocóccicas y en las infecciones criptocóccicas de otros parénquimas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos por 200 mg a 400 mg de una vez por día
La duración del tratamiento de infecciones criptocóccicas dependerá de la respuesta clínica y micológica pero el de la meningitis criptocóccica es generalmente de 6 a 8 semanas.
Para la prevención de la recaída de la meningitis criptocócicas en pacientes con SIDA, después que los pacientes han recibido un curso completo de terapéutica primaria, HONGUIL PLUS puede ser administrada indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg.
2. En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica, esta dosis puede ser incrementada a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente.
3. En la candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 a 100 mg una vez por día durante 7 a 14 dias. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por períodos más prolongados en pacientes con compromiso severo de la función inmunitaria.
En la candidiasis oral atrófica (asociada con dentaduras postizas), la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada concomitantemente con medidas antisépticas locales en la dentadura.
En otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal, ver más adelante) por ejemplo esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis usual es de 50 mg a 100 mg diarios administrados durante 14 a 30 días.
En la prevención de la recaída de la candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después que el paciente recibe un curso de terapia primaria, HONGUIL PLUS puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.
4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal, debe administrarse 150 mg de HONGUIL PLUS como dosis oral única.
Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de HONGUIL PLUS una vez por mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada, pero los rangos van de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más fuertes.
En la balanitis por Cándida, HONGUIL PLUS 150 mg debería ser administrado como una dosis única.
5. La dosis recomendada de HONGUIL PLUS para la prevención de la candidiasis es de 50 mg a 400 mg administrada una vez por día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones fúngicas.
Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, pacientes que se espera que tengan una neuropatía severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de HONGUIL PLUS debe comenzar muchos días antes del comienzo esperado de la neutropenia y debe ser continuada durante 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células por mm3.
6. Para dermatomicosis, incluyendo Tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Cándida la dosis recomendada es de 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 tratamiento por hasta 6 semanas.
Para Tinea versicolor la dosis recomendada es de 300 mg una vez por semana durante 2 semanas, en algunos pacientes puede necesitarse una tercer dosis semanal de 300 mg, mientras que en algunos pacientes una única dosis 300 a 400 mg puede ser suficiente.
Un régimen alternativo de dosificación es de 50 mg una vez por dia 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 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.
7. En las micosis endémicas profundas, pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg/día de HONGUIL PLUS por hasta dos años. La duración de la terapia debería ser individualizada pero los rangos van de 11 a 24 meses con coccidioidomicosis, 2 a 17 meses con paracoccidioidomicosis, de 1 a 16 meses con esporotricosis y de 3 a 17 meses para histoplasmosis.

Niños:
De manera similar a las infecciones para adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica. En niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos.
HONGUIL PLUS se administra como una dosis única diaria.
La dosis recomendada de HONGUIL PLUS para candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg por día. Puede ser utilizada una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día, lograr los niveles de estado estacionario más rápidamente.
Para el tratamiento de las candidiasis sistémicas e infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad de la enfermedad.
Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a la quimioterapia citotóxica o radiológica, la dosis debe ser de 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida (ver dosificación en adultos).
(Para niños con deterioro de la función renal, ver Dosificación en pacientes con insuficiencia renal).
Equivalencia a la dosis para adultos:

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

Niños de 4 semanas de edad o menores:
Los neonatos excretan HONGUIL PLUS lentamente. En las primeras dos semanas de vida se deben utilizar las mismas dosis en mg/kg como en niños mayores, pero administradas cada 72 horas. Durante las semanas 3 y 4 de vida, se deben utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

Ancianos:
Si no existen evidencias de insuficiencia renal, se debe adoptar las dosis normales recomendadas. Para pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <50 ml/min) el esquema de las dosis debe ajustarse como se describe a continuación:

Insuficiencia renal:
Fluconazol se excreta por la orina como droga sin cambios. No es necesario ningún ajuste en los tratamientos con dosis única en pacientes (incluidos niños) con deterioro de la función renal que recibirán dosis múltiples de HONGUIL PLUS, 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:

Clearance de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100 %
≤ 560 (no diálisis)	50 %
Diálisis regular	100 % luego de cada diálisis

Administración:
Las cápsulas de HONGUIL PLUS deben ser ingeridas enteras.

CONTRAINDICACIONES:
Absolutas: No debe ser usado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga, a los compuesos azólicos relacionados, o a cualquier otro componente de la fórmula. Coadministración de terfenadina en pacientes que reciben HONGUIL PLUS en dosis multiples de 400 mg por día o mayores, basado en resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples (ver interacciones). Coadministración de cisapride en pacientes que reciben fluconazol (ver interacciones). Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS:
No sobrepasar la dosis máxima diaria recomendada.
Si se administran las cápsulas a pacientes con Diabetes o Síndrome de Mala Absorción o alguna otra patología digestiva, debe considerarse la presencia de azúcares y lactosa en la formulación.
El 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 al fluconazol, no fue observada una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, el sexo o edad del paciente. La hepatotoxicidad del fluconazol generalmente ha sido reversible con la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que desarrollaron pruebas de función hepática anormal durante el tratamiento con fluconazol deben ser monitoreados por el posible desarrollo de una injuria hepática más severa. Fluconazol debe ser discontinuado si los signos y síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de una enfermedad hepática pueden ser atribuibles al fluconazol.
Raramente los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol.
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 al fluconazol, debe evitarse toda terapéutica posterior con este agente.
Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollan rash cutáneo, estos deben ser monitoreados muy de cerca y discontinuar la terapia con fluconazol si aparecen lesiones ampollares o si se desarrolla un eritema multiforme.
La coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente (ver Interacciones).
En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxis.
Algunos azoles, incluyendo fluconazol, 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 fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes graves con múltiples factores de riesgo confusos, tales como enfermedad cardíaca estructural, anormalidades electrolíticas y medicamentos concomitantes que pudieron haber contribuido. Fluconazol debe ser administrado con cuidado a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.
Existe riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieren este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400 - 800 mg/día.

PRECAUCIONES:
Generales: realizar un balance ventajas/desventajas frente a agentes intravaginales; 26% y 16% de reacciones adversas para fluconazol y agentes intravaginales, respectivamente.

Uso en embarazo/lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ha habido informes de anormalidades congénitas múltiples en niños cuyas madres estaban siendo tratadas durante 3 o más meses con un tratamiento con fluconazol a dosis altas (400 a 800 mg/día) para coccidioidomicosis. No es clara la relación entre la utilización de fluconazol y estos eventos. Han sido observados solamente en animales efectos adversos fetales con una dosificación asociada con toxicidad materna. No se observaron efectos fetales 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 supernumerarias, 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 anormalidades fetales incluyeron malformación estructural de costillas, paladar hendido y osificación cráneo 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 estrógenos sobre el embarazo, la organogénesis y el nacimiento.
El uso de fluconazol durante el embarazo debe ser evitado.
El 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.

Uso en pediatría: Los neonatos excretan fluconazol lentamente, por lo tanto debe ajustarse la dosis para evitar su acumulación. En niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos.

Uso en geriatría: Para pacientes con evidencias de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 50 ml/min) o con la función renal disminuida, el esquema de las dosis debe ajustarse para evitar una acumulación de fluconazol.

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: *Anticoagulantes:* Fluconazol incrementó el tiempo de protrombina (12 %) luego de la administración de anticoagulantes warfarínicos en pacientes masculinos sanos. Se han informado, como con otros azoles antifúngicos, eventos de sangrado (equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria, melena), asociados con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con warfarina. Se debe controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarina.
Azitromicina: No hay una interacción farmacocinética importante entre fluconazol y Azitromicina.
Benzodiazepina (de corta duración): luego de la administración oral de midazolam, fluconazol causó aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece más pronunciado luego de la administración oral de fluconazol que con fluconazol administrado por vía intravenosa. Si se necesita una terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que son tratados con fluconazol, se debe considerar disminuir la dosis de benzodiazepinas y se debe controlar apropiadamente a los pacientes.
Sulfonilureas: Fluconazol prolonga la vida media en plasma de las sulfonilureas orales administradas concomitantemente (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida). Fluconazol y sulfonilureas orales pueden ser coadministrados a pacientes diabéticos, pero debe tenerse en cuenta la posibilidad de un episodio de hipoglucemia.
Hidroclorotiazida: La coadministración de hidroclorotiazida en dosis múltiples, incrementa las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40 %. Un efecto de esta magnitud no debería necesitar un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que reciben concomitantemente diuréticos, a pesar de lo cual se debe tener en cuenta.
Fenitoína: La administración concomitante de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de fenitoína en un grado 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 fluconazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel hormonal en el estudio con fluconazol 50 mg, mientras que con una dosis de 200 mg diarios, las áreas bajo la curva (AUCs) de etinil estradiol y levonorestrol aumentaron 40 % y 24 %, respectivamente. En un estudio con fluconazol 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, fluconazol en dosis múltiples, en estas dosis, es improbable que produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado.
Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol con rifampicina produce una disminución del 25 % de la AUC y disminuye en un 20 % la vida media del fluconazol. En los pacientes que reciben concomitantemente rifampicina, se debe considerar un aumento en la dosis de fluconazol.
Ciclosporina: En pacientes con transplante renal se encontró que fluconazol 200 mg diarios incrementó lentamente las concentraciones de ciclosporina. Pero con dosis múltiples de 100 mg diarios, fluconazol no afectó los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplantes de médula ósea. Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que reciben fluconazol.
Teofilina: La administración concomitante con fluconazol produce una reducción del clearance de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentren en riesgo de toxicidad con teofilina deben ser observados para detectar signos de toxicidad con teofilina mientras estén recibiendo fluconazol y modificar apropiadamente el tratamiento si se presentan signos de toxicidad.
Terfenadina: Debido a la produccón de arritmias severas secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciban antifúngicos azólicos en conjunción con terfenadina, se realizaron estudios de interacción. Un estudio con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no demostró una prolongación del intervalo QTc. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol, demostró que fluconazol 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 fluconazol, a dosis de 400 mg o mayores, con terfenadina está contraindicado (ver contraindicaciones). La coadministración de fluconazol a dosis menores que 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente.
Cisaprida: Ha habido informes de eventos cardíacos incluyendo torsada de puntas en pacientes a los que se coadministró fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que la administración concomitante de fluconazol 200 mg una vez al día con cisaprida 20 mg cuatro veces al día produjo un significante aumento en los niveles plasmáticos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol (ver contraindicaciones).
Rifabutina: Se ha informado que existe una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutina, llevando a niveles séricos aumentados de rifabutina.
Ha habido informes de uveítis en pacientes a los que se administró fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciben rifabutina y fluconazol concomitantemente deben ser controlados cuidadosamente.
Tacrolimus: Ha habido informes de que existe una interacción cuando se administra fluconazol concomitantemente con tacrolimus, llevando a niveles séricos aumentados de tacrolimus. Ha habido informes de nefrotoxicidad en pacientes a los que se coadministró fluconazol y tacrolimus. Los pacientes que reciben tacrolimus y fluconazol concomitantemente deben ser controlados cuidadosamente.
Zidovudina: 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 fluconazol 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 con HIV. En dos ocasiones, separadas por 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada 8 horas con o sin fluconazol 400 mg/día durante 7 días. La AUC de zidovudina se incrementó significativamente (74 %) durante la administración con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados por el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. La utilización de fluconazol 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 fluconazol. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente. Los estudios de interacción han demostrado que cuando fluconazol oral es administrado con comida, cimetidina, antiácidos o luego de una irradiación corporal total para el transplante de médula ósea, no ocurre ninguna alteración clínica significativa en la absorción de fluconazol. Los médicos deben estar informados que estos estudios de interacción droga-droga con otros medicamentos no han sido realizados, pero dichas interacciones pueden ocurrir.

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

Mutagénesis: Fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en las pruebas para mutagenicidad en 4 cepas de S. typhimurium, en el sistema linfoma L 5178Y del ratón. Estudios citogenéticos in vivo (células de médula ósea de murinos, siguiendo la administración oral de fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos al fluconazol a 1000 µg/ml) no mostraron evidencias de mutaciones cromosómicas.
Alteración de la fertilidad: Fluconazol no afectó la fertilidad de ratas machos y hembras tratadas oralmente con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg, o con dosis parenterales de 5, 25 ó 75 mg/kg, aunque al 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 de unas pocas madres a 20 mg/kg (aproximadamente 5 a 15 veces la dosis humana recomendada) y 40 mg/kg, pero no a 5 mg/kg. Los disturbios en la parición fueron reflejados por un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y disminución de la supervivencia neonatal a estos niveles de dosis. Los efectos sobre la parición en las ratas son consistentes con las propiedades de depresión estrogénica específica de las especies producida por altas dosis de fluconazol. Este cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver propiedades farmacodinámicas).

REACCIONES ADVERSAS:
Fluconazol es en general bien tolerado.
Ocasionales: Las reacciones adversas más comúnmente observadas son:
Trastonos 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 anormalidades hepáticas (ver advertencias y precauciones) durante el tratamiento con fluconazol y agentes comparativos, pero el significado clínico y la relación con el tratamiento son inciertos.
Raras:
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, hipopotasemia.
Trastornos del sistema nervioso: mareos, convulsiones, trastornos del gusto.
Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT, torsada de puntas (ver advertencias y precauciones).
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.

PRESENTACIONES:
HONGUIL PLUS® 150: Envases conteniendo 1, 2, 4 y 8 cápsulas.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.
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) 4654-6648/4658-7777

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 min. del C.A.), Hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen.

MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 33.760

Fecha de última revisión: 08/10/2007

Megalabs
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico

2005120174 A