

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I P P - A

1.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

ZOLDICAM

2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA.

FLUCONAZOL

3.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACION.

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Fórmula: Cada cápsula contiene:

Fluconazol	50 mg	100 mg.	150 mg
Excipiente cbp	1 cápsula.	1 cápsula.	1 cápsula

4.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

El Fluconazol es un miembro de una nueva clase de compuestos antimicóticos, los triazoles, es un potente inhibidor de la síntesis de los esteroides de los hongos y está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades micóticas:

Candidiosis: Candidiosis de las mucosas. Incluyendo orofaríngeas, esofágicas, broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiosis mucocutánea y candidiosis oral crónica atrófica. Candidiosis sistémica incluyendo candidemia, candidiosis diseminada y otras formas de infección invasiva por **Candida** incluyendo infecciones del peritoneo, de endocardio y de aparato pulmonar y urinario. Candidiosis vaginal, aguda o recurrente.

Criptococosis: Incluyendo meningitis por criptococo e infecciones en otros sitios como pulmonar y cutánea.

Dermatomicosis: Tiña pedis, tiña corporis, tiña cruris, tiña versicolor e infecciones por Candida. Es empleado también como profilaxis de las infecciones por hongos en pacientes con tumores malignos y puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de enfermedades por Criptococo en pacientes con SIDA.

5.- FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA.

Las propiedades farmacocinéticas de Fluconazol son similares después de su administración por vía intravenosa y por vía oral. Administrado por vía oral, el Fluconazol se absorbe bien y los niveles plasmáticos y la biodisponibilidad sistémica son mayores al 90% de los obtenidos después de su administración intravenosa.

Su absorción después de su administración oral no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se alcanzan de 30 a 90 minutos con una vida media plasmática de eliminación de 30 horas, siendo estas concentraciones proporcionales a la dosis administrada. El 90% de los niveles séricos correspondientes al estado estable se alcanza alrededor del cuarto o quinto día, cuando se administra diariamente el medicamento una vez al día por varios días. Su unión a proteínas es bajo siendo del 11 al 12%.

El Fluconazol alcanza buena penetración en todos los líquidos corporales estudiados, logrando concentraciones en saliva y esputo similares a las plasmáticas, en líquido cefaloraquídeo alcanza aproximadamente el 80 % de las concentraciones correspondientes al plasma.

La principal vía de excreción es la renal y aproximadamente el 80% de la dosis administrada se recupera en la orina como droga sin cambio. Su prolongada vida media de eliminación plasmática da la pauta para el tratamiento con dosis única de la candidiasis vaginal y dosis única diaria para todas las otras indicaciones.

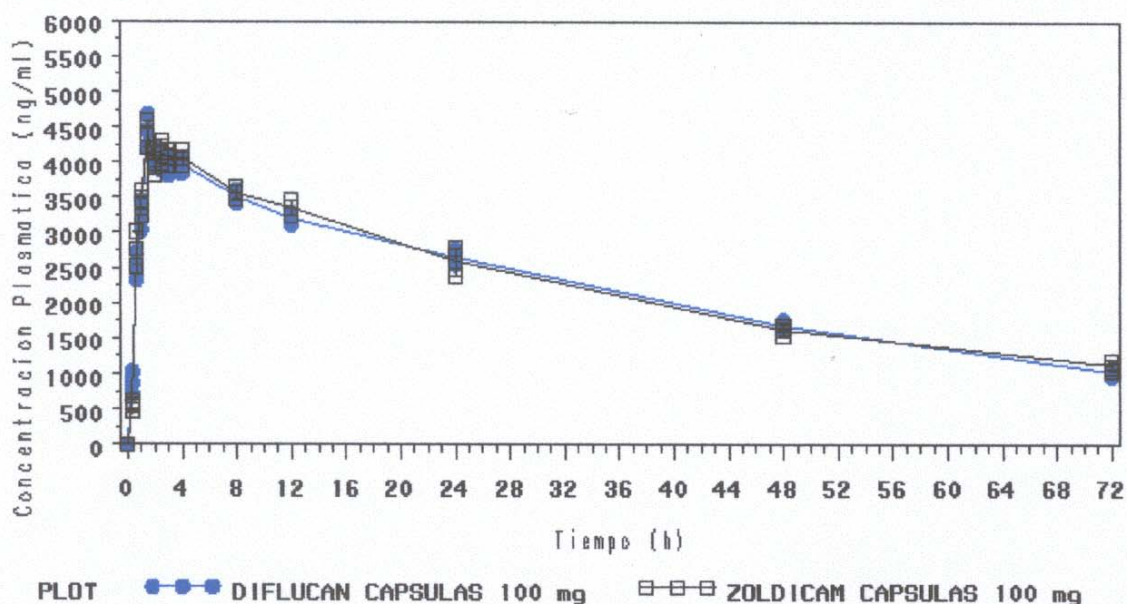
El Fluconazol es muy específico para inhibir las enzimas dependientes de citocromo P-450 de los hongos.

Estudio de bioequivalencia en mexicanos.

Se realizó en el Servicio de Investigación de Farmacología Clínica en 24 sujetos sanos un estudio de bioequivalencia, comparando nuestro producto **ZOLDICAM®** contra el **DIFLUCAN** de Pfizer (ambos en una sola dosis de 200 mg), obteniéndose los resultados que aparecen en la siguiente tabla, los que demuestran que son bioequivalentes:

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE ZOLDICAM Y DIFLUCAN (DOSIS 200 mg)

GRAFICO PROMEDIO CONCENTRACION PLASMATICA VS. TIEMPO



ESTUDIO FC130405

6.- CONTRAINDICACIONES.

No deberá utilizarse **ZOLDICAM (F.F. Cápsulas)** en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad conocida al fármaco u otros compuestos del grupo de los azoles.

La administración concomitante de terfenadina está contraindicada en pacientes que estén recibiendo dosis múltiples de Fluconazol de 400 mg o mayores por día, de acuerdo a los resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples (véase Interacciones medicamentosas y de otro género). Está contraindicada la administración simultánea de cisaprida en pacientes que se encuentren recibiendo Fluconazol (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

7.- PRECAUCIONES GENERALES.

Advertencias y precauciones para su uso: El Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática severa incluyendo defunciones, principalmente en pacientes con condiciones médicas severas subyacentes. En los casos de hepatotoxicidad asociada con Fluconazol, no se ha observado una relación obvia con la dosis total diaria, duración de la terapia, sexo o edad del paciente.

Habitualmente la hepatotoxicidad del Fluconazol ha sido reversible al discontinuar el tratamiento.

Los pacientes que desarrollen anomalías de las pruebas funcionales hepáticas durante la terapéutica con Fluconazol, deberán ser vigilados para detectar el desarrollo de lesiones hepáticas más severas.

El medicamento deberá discontinuarse si se presentan signos o síntomas clínicos relacionados con el desarrollo de enfermedad hepática que pueda ser atribuible al Fluconazol.

Rara vez los pacientes tratados con Fluconazol han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas a muchas drogas.

Si en algún momento se presenta un rash en un paciente que está siendo tratado de una infección micótica superficial, el cual se considere atribuible a Fluconazol, deberá evitarse continuar el tratamiento con este medicamento.

Los pacientes con infecciones micóticas invasivas/sistémicas que desarrollen rash cutáneo, deberán ser vigilados estrechamente y discontinuar el tratamiento con Fluconazol, si se desarrollan lesiones bulosas o eritema multiforme. Deberá vigilarse cuidadosamente la administración conjunta de Fluconazol a dosis menores de 400 mg diarios y terfenadina (véase Interacciones medicamentosas y de otro género). Al igual que con otros azoles, rara vez se han informado casos de anafilaxia.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: La experiencia indica que es improbable que el uso de Fluconazol impida o deteriore la capacidad del paciente para manejar o utilizar maquinaria.

8.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Uso durante el embarazo: No existen evidencias suficientes para evaluar el efecto de Fluconazol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos fetales adversos solo en dosis altas, y estos fueron asociados a toxicidad materna, por lo que no se consideran adecuados para la evaluación de Fluconazol a dosis terapéuticas. Sin embargo deberá evitarse el uso de Fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones severas o potencialmente mortales, evaluando el beneficio obtenido contra el posible riesgo al feto.

Uso durante la lactancia: Las concentraciones de Fluconazol en la leche materna son similares a las del plasma, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Uso pediátrico: No se ha obtenido la eficacia de Fluconazol en niños menores de 16 años, por lo que su uso se recomienda solo cuando sea imperativo el tratamiento antimicótico y no exista ninguna otra alternativa adecuada. Un número pequeño de pacientes entre 3 y 13 años han sido tratados con seguridad usando dosis de 3 a 6 mg/Kg diariamente. Los datos de dosificación en neonatos son muy limitados, por lo que no se recomienda su uso en niños menores de 1 año.

9.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Los efectos secundarios más comúnmente asociados con Fluconazol en estudios clínicos son:

Sistema nervioso central y periférico: Cefalea.

Dermatológico: Rash.

Gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea, flatulencia y náuseas.

En algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedades subyacentes graves como SIDA y cáncer, se han observado cambios en las pruebas funcionales renales y hematológicas, así como anomalías hepáticas (véase Precauciones generales,

advertencias), durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparativos, aun cuando la importancia clínica y la relación con el tratamiento son inciertas.

Hígado/vías biliares: Toxicidad hepática, incluyendo raros casos de fallecimiento, elevación de la fosfatasa alcalina, bilirrubina, TGO, TGP.

Además, en la fase post-comercialización se han observado los siguientes eventos adversos:

Sistema nervioso central y periférico: Mareos, convulsiones.

Dermatológico: Alopecia, alteraciones cutáneas exfoliativas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Gastrointestinales: Dispepsia, vómitos.

Hematopoyético y linfático: Leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Inmunológico: Anafilaxia (inclusive angioedema, edema facial, prurito).

Hígado/vías biliares: Insuficiencia hepática, hepatitis, necrosis hepatocelular, ictericia.

Metabólico/nutricional: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia.

Órganos de los sentidos: Alteraciones del gusto.

En el estudio de bioequivalencia, llevado a cabo en el Hospital General, no se reportaron efectos adversos ni con el Zoldicam®, ni con el Diflucan.

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO.

No se han reportado alteraciones clínicamente significativas en la absorción de Fluconazol cuando es administrado conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de la irradiación corporal total en casos de trasplante de médula ósea.

En un estudio de interacción, el Fluconazol aumentó el tiempo de protrombina después de la administración de Warfarina en hombres sanos. Aunque la magnitud del cambio fue pequeña (12%), se recomienda una cuidadosa vigilancia del tiempo de protrombina en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes del tipo de la cumarina.

Se ha demostrado que el uso del Fluconazol prolonga la vida media de las sulfonilureas como la Clorpropamida, Glibenclamida, y Tolbutamida.

La coadministración de dosis múltiples de Hidroclorotiacida y Fluconazol, incrementó las concentraciones plasmáticas de Fluconazol en un 40%.

La administración conjunta de Fluconazol y Fenitoína puede aumentar los niveles de Fenitoína en niveles que pueden ser clínicamente significativos.

En estudios con 50 mg de Fluconazol no se observaron efectos significativos sobre cualquier nivel hormonal, mientras que en dosis de 200 mg el área bajo la curva para etinil estradiol y levonorgestrel se incrementó 40 y 20 % respectivamente, por lo tanto es improbable que el uso de tomas múltiples de Fluconazol a estas dosis, tenga efectos sobre la eficacia cuando se combina con anticonceptivos orales.

La administración concomitante de Fluconazol y Rifampicina produjo una reducción del 25 % en el área bajo la curva y una reducción del 20 % en la vida media de Fluconazol.

En pacientes con trasplante renal se encontró que 200 mg diarios de Fluconazol incrementan lentamente las concentraciones de Ciclosporina.

Terfenadina: Se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa, debido a la aparición de arritmias cardíacas severas, secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibieron antimicóticos del grupo azol conjuntamente con terfenadina.

Un estudio con 200 mg diarios de Fluconazol no demostró la prolongación del intervalo QTc. En otro estudio, llevado a cabo con dosis de 400 y 800 mg diarios de Fluconazol, se

demonstró que el Fluconazol administrado en dosis de 400 mg diarios o mayores, produjo un aumento significativo en los niveles plasmáticos de terfenadina, cuando se administraron concomitantemente. El uso combinado de terfenadina y Fluconazol en dosis de 400 mg o mayores está contraindicado (véase Contraindicaciones). Deberá tenerse especial precaución cuando se administre Fluconazol en dosis menores a 400 mg junto con terfenadina.

11.- ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

En algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedades subyacentes graves como SIDA y cáncer se han observado cambios en las pruebas funcionales renales y hematológicas, así como anomalías hepáticas, durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparables, aun cuando la significación clínica y la relación con el tratamiento son inciertas.

12.- PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

El Fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses, con dosis de 2.5 ó 10 mg/kg (aproximadamente 2 a 7X la dosis recomendada en el humano). Las pruebas del Fluconazol, con o sin activación metabólica, fueron negativas para mutagenicidad en cuatro cepas de *S. typhimurium*. El Fluconazol no afectó la fertilidad en ratas macho o hembra cuando se trataron con dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg diarios por vía oral, o con dosis diarias de 5, 25 ó 75 mg/kg por vía parenteral.

13.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Vía de administración: Oral

Dosis: La dosis diaria de Fluconazol deberá basarse en la naturaleza y severidad de la infección micótica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapéutica de una sola dosis. Para aquellas infecciones que requieren dosis múltiples, el tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los exámenes de laboratorio indiquen que la infección micótica ha sido controlada.

Un período de tratamiento inadecuado puede causar recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo, así como aquéllos con candidiasis orofaríngea recurrente, habitualmente requieren una terapéutica de mantenimiento para prevenir recaídas.

Para meningitis por criptococo e infecciones por criptococo en otros sitios, la dosis habitual es de 400 mg en el primer día, seguido de 200 a 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y microbiológica, pero generalmente para la meningitis por criptococo, es de cuando menos 6 a 8 semanas.

Para prevención de recaída de la meningitis por criptococo en pacientes con SIDA, después que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo. El Fluconazol puede administrarse en forma indefinida en dosis diaria de 200 mg.

Para la candidemia, candidosis diseminada y otras infecciones invasoras por *Candida*, la dosis habitual es 400 mg en el primer día seguida por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.

Para la candidosis orofaríngea la dosis habitual es de 50 mg una vez al día por 7 a 14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por periodos mayores en pacientes con compromiso severo de la función inmune. Para la candidosis oral atrófica asociada con placas dentales, la dosis habitual es 50 mg una vez al día por 14 días administradas en forma concomitante con medidas antisépticas específicas para la placa dental.

Para otras infecciones de las mucosa por *Candida* (excepto la candidosis vaginal) por ejemplo: esofagitis, enfermedad broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidosis mucocutánea, etc, la dosis habitualmente efectiva es de 50 a 100 mg diarios administrados por 14 a 30 días.

En casos especialmente difíciles de tratar de infecciones por *Candida* de las mucosas, la dosis puede aumentarse a 100 mg diarios.

Para el tratamiento de la candidosis vaginal debe administrarse Fluconazol en dosis de 150 mg como dosis única por vía oral.

Para la prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, la dosis debe ser 50 mg una vez al día mientras el paciente esté en riesgo como consecuencia de estar recibiendo tratamiento citotóxico o radioterapia.

Para infecciones dérmicas, incluyendo ***Tiña pedis***, ***Tiña corporis***, ***Tiña cruris*** e infecciones por ***Candida***, la dosis recomendada es de 150 mg en una sola dosis semanal. Normalmente, la duración del tratamiento es de dos o cuatro semanas, aunque ***Tiña pedis*** puede requerir hasta seis semanas.

En niños: No se recomienda su uso en niños menores de 16 años. Sin embargo, cuando el médico tratante considere que el tratamiento con Fluconazol es imperativo, se recomiendan las siguientes dosis para niños con edades mayores a 1 año y función renal normal: 1 a 2 mg/kg para infecciones superficiales por ***Candida*** y 3 a 6 mg/kg para infecciones sistémicas por ***Candida*** o criptococo.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. No es necesario hacer ajustes en el tratamiento de dosis única. En el tratamiento con dosis múltiples de pacientes con insuficiencia renal, deberán darse las dosis normales en los días 1 y 2 de tratamiento y posteriormente el intervalo de la dosis deberá modificarse de acuerdo a la depuración de creatinina como sigue:

Depuración de creatinina ml/min.	Intervalo de dosis / dosis diaria
> 40	24 horas (régimen de dosis normal)
21 a 40	40 horas o la mitad de la dosis diaria habitual.
10 a 20	72 horas o un tercio de la dosis diaria habitual
Pacientes que reciben diálisis en forma regular.	Una dosis después de cada sesión de diálisis.

14.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBRESOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL.

No existen reportes de sobredosis con Fluconazol. En caso de que ocurra un sobredosificación puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado gástrico si es necesario). El Fluconazol se excreta principalmente en la orina, probablemente una diuresis forzada aumentará la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis con duración de 3 horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente el 50%.

15.- PRESENTACIONES.

Caja con 10 Cápsulas de 50 mg para Venta al Público y Exportación.

Caja con 10 Cápsulas de 100 mg para Venta al Público y Exportación

Caja con frasco con 1, 2 y 3 cápsulas de 150 mg para Venta al Público y Exportación.

Caja con frasco con 30 cápsulas de 100 mg para Venta al Publico y Exportación.

16.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo o la lactancia.

Contiene un desecante NO INGERIBLE consérvese dentro del envase.

18.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

FARMACEUTICOS RAYERE, S.A.

Emiliano Zapata No. 72

México, D.F. 03300

19.- REGISTRO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO E IPP.

Reg. No. 626M98 SSA IV

Clave IPP: