



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **8 4 0 6**

BUENOS AIRES,

15 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009333-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO RICHEL S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FLUCONAZOL RICHEL / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 50 mg; FLUCONAZOL 100 mg; FLUCONAZOL 150 mg; FLUCONAZOL 200 mg; INYECTABLE IV, FLUCONAZOL 2 mg/ml; POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, FLUCONAZOL 50 mg/5 ml; FLUCONAZOL 200 mg/5 ml, autorizado por el Certificado N° 44.234.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 187 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

*m /
fil*



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

8 4 0 6

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 94, desglosando de fojas 2 a 15, 44 a 55 y 80 a 94, para la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL RICHET / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 50 mg; FLUCONAZOL 100 mg; FLUCONAZOL 150 mg; FLUCONAZOL 200 mg; INYECTABLE IV, FLUCONAZOL 2 mg/ml; POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, FLUCONAZOL 50 mg/5 ml; FLUCONAZOL 200 mg/5 ml, propiedad de la firma LABORATORIO RICHET S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.234 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 8406

Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-009333-14-8

DISPOSICIÓN Nº

nc

8406

M
f


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



8406



PROYECTO DE PROSPECTO

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 65

FLUCONAZOL

FLUCONAZOL RICHET®

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada comprimido de 50 mg contiene:

Fluconazol... ..50,0 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 23,5 mg, lactosa 70,5 mg,

Almidon glicolato de sodio 3,0 mg, estearato de magnesio 3,0 mg

Cada comprimido de 100 mg contiene:

Fluconazol... ..100,0 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 59,0 mg, lactosa 177,0 mg,

Almidon glicolato de sodio 7,0 mg, estearato de magnesio 7,0 mg

Cada comprimido de 150 mg contiene:

Fluconazol... ..150,0 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 72,5 mg, lactosa 217,5mg,

almidón glicolato de sodio 5,0 mg, estearato de magnesio 5,0 mg

Cada comprimido de 200 mg contiene:

Fluconazol... ..200,0 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 94,0 mg, lactosa 282,0 mg,

almidón glicolato de sodio 12,0 mg, estearato de magnesio 12,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antimicótico de uso sistémico.

INDICACIONES:

Fluconazol Richet está indicado para el tratamiento de:

1.- Candidiasis orofaríngea y esofágica.

[Signature]
 LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
 DIRECTOR TÉCNICO
 DNI 11.203.539

[Handwritten mark]



8408



En estudios abiertos no comparativos con un número reducido de pacientes, Fluconazol mostró también ser efectivo en el tratamiento de infecciones por *Candida* del tracto urinario, peritonitis e infecciones sistémicas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.

2.- Meningitis criptocócica.

En caso de pacientes con SIDA, se recomienda consultar previamente la bibliografía clínica antes de prescribir Fluconazol para el tratamiento de esta afección. No se han realizado estudios comparativos de Fluconazol con Anfotericina B en pacientes no infectados con HIV.

Profilaxis: Fluconazol está también indicado para disminuir la incidencia de candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea que estén recibiendo quimioterapia citotóxica y / o radioterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Mecanismo de acción:

Fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la C14 alfa-esterol demetilación por el citocromo P-450 en los hongos. La demetilación en la célula de los mamíferos es mucho menos sensible a la acción del Fluconazol.

Farmacocinética y metabolismo:

Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares para ambas vías de administración tanto oral como intravenosa. Estudios comparativos realizados con voluntarios sanos mostraron que la biodisponibilidad de la droga administrada oralmente es de aproximadamente 90% comparada con la administración endovenosa. El pico de concentración máxima en plasma (C_{máx}) se alcanza entre 1 a 2 horas aproximadamente después de la administración a individuos sanos, en ayunas, siendo la vida media plasmática de eliminación terminal de aproximadamente 30 horas.

En esas mismas condiciones, la administración de una dosis única de Fluconazol de 400 mg lleva a una concentración máxima media de 6,72 µg/ml (entre 4, 8 y 8,08 µg) y después de la

m



0406



administración de dosis orales únicas de 50 - 400 mg de Fluconazol, las concentraciones en plasma y las AUC (área bajo la curva) resultan proporcionales a las dosis.

Las concentraciones de equilibrio se obtienen dentro de los 5 a 10 días que siguen a dosis orales de 50 a 400 mg administrados en una toma diaria.

El Fluconazol es eliminado principalmente por vía renal; aproximadamente el 80% de la cantidad administrada aparece en orina como droga no modificada, mientras que aproximadamente el 11% lo hace como metabolitos.

La farmacocinética de Fluconazol está marcadamente afectada por la reducción de la función del riñón. Hay una relación inversa entre la vida media de eliminación de Fluconazol y el clearance de creatinina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Adultos mayores de 16 años:

La dosis diaria de Fluconazol deberá estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica y en la respuesta del paciente. El tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los ensayos de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido.


Las dosis sugeridas para el tratamiento de:

1.- Candidiasis orofaríngeas y esofágicas: es de 200 mg en el primer día, seguida de 100 mg una vez por día.

Las evidencias clínicas de la candidiasis orofaríngea generalmente ceden en algunos días, pero el tratamiento deberá continuarse por lo menos durante 2 semanas a fin de disminuir el peligro de recaída.

Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados como mínimo durante 3 semanas y continuar por lo menos 2 semanas más, después de la resolución de los síntomas. Basándose en el criterio médico de acuerdo a las respuestas de los pacientes, pueden ser usadas dosis superiores a los 400 mg / día.

2.- Meningitis criptocócica: es de 400 mg en el primer día, seguida por 200 mg una vez al día. Una dosis de 400 mg una vez al día puede ser utilizada basándose en el juicio médico sobre la respuesta del paciente. La duración recomendada del tratamiento


LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LAMBELLOTTI
FARMACUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

M



8406

en la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10 a 12 semanas después de que los cultivos del fluido espinal resulten negativos.

La dosis recomendada para la supresión de las recaídas de la meningitis criptocócica en enfermos con SIDA es de 200 mg / día. En estudios no comparativos con un pequeño número de pacientes, se utilizaron dosis diarias de 50 a 200 mg para el tratamiento de Cándidas en el tracto urinario y peritonitis.

En infecciones sistémicas por Cándidas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía, la dosificación óptima terapéutica y la duración de la terapia no han sido bien establecidas. En estudios abiertos y no comparativos con un pequeño número de pacientes se utilizaron dosis de hasta 400 mg diarios.

La dosis recomendada para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea es de 400 mg una vez al día. Los pacientes con antecedentes de haber sufrido granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos / mm) deberían empezar la profilaxis con Fluconazol varios días antes de que se establezca la neutropenia y continuar por 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleva a 1000 células por mm³.

Dado que la absorción oral es rápida y casi siempre completa, la dosis diaria de Fluconazol es la misma para las formas orales que para la inyección endovenosa. En general, en el primer día de tratamiento se recomienda una dosis que duplique la dosis diaria que permite alcanzar una concentración plasmática muy cercana a la del estado estacionario del segundo día de terapia. Un período inadecuado de tratamiento puede conducir a recurrencias de la infección activa.

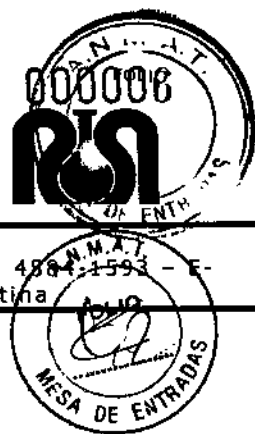
Los pacientes con SIDA y Meningitis criptocócica o con candidiasis orofaríngea recurrente, generalmente requieren terapias de mantenimiento a fin de prevenir recaídas.

Pacientes con insuficiencia renal:

Fluconazol se elimina principalmente por orina como droga intacta. En los dos primeros días se administrará la dosis habitual, y luego se modificará el intervalo entre dosis:

M


LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LINGELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539



0408

Clearance de creatinina	Intervalo de dosis
< 40 ml / min	24 hs (posología normal)
21 a 40 ml / min	48 hs (o la mitad de la dosis normal)
10 a 20 ml / min	72 hs (o un tercio de la dosis normal)
Pacientes en diálisis	Una administración después de cada sesión de diálisis

FORMA DE ADMINISTRACION:

Fluconazol puede ser administrado por vía oral, y otras vías que dependen del estado clínico del paciente.

CONTRAINDICACIONES:

Fluconazol Richet® no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad a la droga o a los compuestos azólicos relacionados, y a cualquiera de los componentes de la fórmula.

La coadministración con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol con un régimen de dosis múltiples de 400 mg o mayores, basado en los resultados del estudio de interacción con dosis múltiples (ver PRECAUCIONES).

Ver también: Interacciones con otros medicamentos y embarazo.

ADVERTENCIAS:

-Fetotoxicidad: Existe riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400-800mg/día.

-Daño hepático: Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo casos fatales, primariamente en pacientes con condiciones médicas serias subyacentes. En los casos en los que se lo ha asociado a hepatotoxicidad, no se encontró una relación obvia con la dosis total diaria, la duración del tratamiento, sexo o edad. La hepatotoxicidad fue usualmente,

LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACEUTICO - M.N. 10.264
 DIRECTOR TECNICO
 DNI 11.203.539

M

6408

000007
RICHET S.A. TRADES
FOLIO 13
MESA DE ENTRADAS

aunque no siempre, reversible por discontinuación de la terapia. Los pacientes en los que se presentan datos que indiquen función hepática anormal deberían ser monitoreados por la posibilidad de desarrollo de daño hepático severo. Fluconazol debería discontinuarse si los signos y síntomas clínicos que se presentan son atribuibles a Fluconazol.

- Anafilaxia: En raros casos se informó anafilaxis.

- Dermatológicos: Raramente se han desarrollado desórdenes exfoliativos de la piel durante el tratamiento con Fluconazol. En pacientes con enfermedades subyacentes serias (predominantemente SIDA y cáncer) esto ha producido raramente resultados fatales. Los pacientes que desarrollan rash durante el tratamiento con Fluconazol deberían ser estrechamente monitoreados y debería discontinuarse la droga si las lesiones progresan.

- Cisapride: Se han informado eventos cardíacos, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que recibían concomitantemente Fluconazol y Cisapride. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados si se coadministran Fluconazol y Cisapride.

PRECAUCIONES:

La conveniencia y eficacia de una dosis única oral de Fluconazol para el tratamiento de las infecciones vaginales por levaduras deberían contrapesarse con la aceptabilidad de una mayor incidencia de efectos adversos relacionados con la droga (26%) vs los agentes intravaginales (16%) en los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos de Norte América.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS:

Se han observado interacciones de Fluconazol clínica o potencialmente significativas con los siguientes agentes y /o clases de drogas:

- Hipoglucemiantes orales:

El Fluconazol puede precipitar hipoglucemias clínicamente significativas por administración concomitante de hipoglucemiantes orales. Se han informado un caso fatal asociado a la combinación de Fluconazol con gliburida. El Fluconazol



reduce el metabolismo de Tolbutamida, gliburida y glipizide y aumenta la concentración plasmática de estas drogas. Cuando se utiliza Fluconazol con estas u otras sulfonilureas hipoglucemiantes orales, deberían monitorearse cuidadosamente las concentraciones de glucosa sanguínea y ajustarse la dosis de hipoglucemiante si es necesario.

Los efectos de Fluconazol sobre los hipoglucemiantes orales de la sulfonilurea tolbutamida, glipizide y gliburide fueron evaluados en tres estudios controlados con placebo en voluntarios normales. Todos los sujetos recibieron la sulfonilurea sola como una dosis simple y luego como una dosis simple seguida por la administración de 100 mg diarios de Fluconazol durante 7 días. En estos tres estudios 22/46 (47,8%) de los sujetos tratados con Fluconazol y 9/22 (40,1%) de los tratados con placebo experimentaron síntomas consistentes con hipoglucemia.

Después de la administración de una dosis única 2,5 mg de glipizide, seguido por la administración de Fluconazol en 13 hombres voluntarios normales, se produjo un aumento significativo del AUC y Cmax de glipizide. El AUC y Cmax de gliburida (5 mg, como dosis única) aumentaron significativamente después de la administración de Fluconazol en 20 hombres voluntarios normales.

- Anticoagulantes del tipo de la cumarina:

El tiempo de protrombina puede aumentar en pacientes que reciben concomitantemente Fluconazol y anticoagulantes del tipo cumarina. Se recomienda monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se produjo un aumento significativo en la respuesta al tiempo de protrombina (área bajo la curva Tiempo de Protrombina vs. Tiempo) después de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a 13 hombres voluntarios normales que recibieron 200 mg de Fluconazol diarios durante 14 días, comparados con los que recibieron sólo warfarina. Hubo un aumento en el promedio de \pm SD (desviación estándar) en la respuesta al tiempo de protrombina del $7\% \pm 4\%$ (rango -2 a 13%).

- Fenitoína: Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda monitorear las concentraciones

*LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.538*

M

plasmáticas de fenitoína en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se determinó el área bajo la curva de fenitoína después de 4 días de administrar fenitoína 200 mg por vía oral durante 3 días seguida de una dosis de 250 mg por vía intravenosa, con y sin administración de 200 mg de Fluconazol por Vía oral durante 16 días. Se produjo un aumento significativo del AUC de fenitoína. La magnitud absoluta de esta interacción no se conoce debido a la disposición intrínsecamente no lineal de la fenitoína.

- Ciclosporina:

Fluconazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal, con o sin deterioro renal. Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y creatinina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se determinaron los AUCs de ciclosporina antes y después de la administración de 200 mg diarios de Fluconazol durante 14 días en ocho pacientes trasplantados renales que habían recibido ciclosporina durante por lo menos 6 meses y cuya dosis de ciclosporina era estable por lo menos durante las últimas 6 semanas. Hubo un aumento significativo en el AUC, Cmax, Cmin y una disminución significativa del clearance oral aparente de ciclosporina después de la administración de Fluconazol.

- Rifampina:

La rifampina aumenta el metabolismo de Fluconazol; dependiendo de las circunstancias clínicas, debería considerarse un aumento de dosis de Fluconazol cuando se administra rifampina.

La administración de una dosis única oral de 200 mg de Fluconazol después de 15 días de rifampina administrada como 600 mg diarios en ocho hombres voluntarios sanos produjo una reducción significativa del AUC y un incremento significativo del clearance oral aparente de Fluconazol.

- Teofilina:

Fluconazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda monitorear cuidadosamente la concentración de

M

8

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

teofilina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

La farmacocinética de teofilina se determinó con una administración oral de 200 mg / día de Fluconazol durante 14 días en 16 hombres voluntarios sanos. Se produjo un aumento significativo del AUC, C_{máx}, y vida media de teofilina, con la disminución correspondiente del clearance.

- Terfenadina:

Se realizaron estudios de interacción de ambas drogas por la ocurrencia de disritmias cardíacas serias con prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibían azoles antifúngicos junto con terfenadina. Un estudio realizado con 200 mg / día de Fluconazol no demostró prolongación en el intervalo QTc. Otro estudio con 400 mg / día y 800 mg / día demostró que 400 mg / día o dosis mayores de Fluconazol aumentan significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se administran concomitantemente ambas drogas (ver: CONTRAINDICACIONES). La coadministración de dosis de Fluconazol de menos de 400 mg / día con terfenadina debería ser cuidadosamente monitoreada.

Seis voluntarios sanos recibieron terfenadina 60 mg BID durante 15 días. Desde el día 9 al día 15 se administraron 200 mg de Fluconazol diarios. La concentración plasmática de terfenadina no resultó afectada. El AUC del metabolito ácido de terfenadina aumentó 36% ± 36% (rango: 7 a 102%) desde el día 8 al día 15 con la administración concomitante de Fluconazol. No hubo cambios en la repolarización cardíaca, según se demostró mediante los intervalos QTc observados en el Holter.

- Cisapride y Astemizol:

Hay informes de eventos cardíacos, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que recibieron Fluconazol y cisapride concomitantemente. El uso concomitante de Fluconazol con Cisapride, Astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema citocromo P450 puede estar asociado con niveles plasmáticos elevados de estas drogas. En ausencia de información definitiva, debería tenerse precaución cuando se las coadministra con Fluconazol, y los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados.

840



- Anticonceptivos orales:

La coadministración de Fluconazol y contraceptivos orales que contengan etinilestradiol y levonorgestrel produce en promedio un aumento de los niveles de etinilestradiol y levonorgestrel, sin embargo, en algunas pacientes hubo una disminución de hasta el 47% y 33%. Los datos disponibles hasta el momento indican que la disminución en los AUC de etinilestradiol y levonorgestrel en algunas pacientes en tratamiento con Fluconazol son probablemente el resultado de variaciones al azar. Aun cuando hay evidencia de que el Fluconazol puede inhibir el metabolismo del etinilestradiol y levonorgestrel, no la hay de que sea inductor de su metabolismo. El significado clínico de estos efectos se desconoce hasta el presente.

Se administraron contraceptivos orales en dosis única antes y después de la administración oral de Fluconazol en dosis de 50 mg una vez por día durante 10 días en 10 mujeres sanas. No se presentaron diferencias significativas en el AUC de etinilestradiol o levonorgestrel. El aumento medio del AUC para etinilestradiol fue del 6% (rango: -47 a 108%) y el aumento medio del AUC para levonorgestrel, del 17% (rango: -33 a 141%).

Veinticinco mujeres normales recibieron dosis diarias ya sea de 200 mg de Fluconazol o placebo por períodos de dos y diez días. Los períodos de tratamiento estuvieron separados por un período de un mes, y todas las pacientes recibieron Fluconazol durante un ciclo y placebo durante el otro. El orden en que recibieron el tratamiento fue randomizado. El contraceptivo oral se administró como dosis única en comprimidos conteniendo levonorgestrel y etinilestradiol y fue administrado el día final del tratamiento (día 10) en ambos ciclos. Después de la administración de 200 mg de Fluconazol, se compararon los porcentajes medios de aumento del AUC para levonorgestrel con respecto al placebo (medio: 25%, rango: -12 a 82%) y el porcentaje medio de aumento del AUC para etinilestradiol con respecto al placebo (medio: 38%, rango: -11 a 101%). Ambos incrementos fueron significativamente diferentes desde un punto de vista estadístico.

ESTUDIOS DE INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS:

- Cimetidina:

LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO R. LANCELOTTI
 FARMACEUTICO - M.N. 10.264
 DIRECTOR TÉCNICO
 DNI 11.203.539

A seis hombres normales, voluntarios sanos, se les administró una dosis oral única de 100 mg de Fluconazol solo y dos horas después de una dosis de 400 mg de cimetidina. Después de la administración de cimetidina se produjo una disminución significativa del AUC Cmax de Fluconazol. Para el AUC la disminución media fue de $13\% \pm 11\%$ (rango: -3,4 a -31%). Para Cmax $19\% \pm 14\%$ (rango: -5 a -40). Sin embargo, la administración intravenosa de 600 mg a 900 mg de cimetidina a través de un período de cuatro horas (de una hora antes a tres horas después de una dosis oral única de 200 mg de Fluconazol) no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de Fluconazol en 24 hombres voluntarios sanos.

- Antiácidos:

La administración de hidróxido de aluminio y magnesio a 14 voluntarios sanos inmediatamente antes de una dosis simple de 100 mg de Fluconazol no afectó la absorción ni la eliminación de Fluconazol.

- Hidroclorotiazida:

La administración concomitante de 100 mg de Fluconazol y 50 mg de hidroclorotiazida durante 10 días en 13 voluntarios sanos produjo un significativo aumento en el AUC y Cmax de Fluconazol comparados con Fluconazol solo.

- Zidovudina:

Se determinó la concentración plasmática de zidovudina en dos ocasiones (antes y después de la administración de 200 mg / día de Fluconazol durante 15 días) en 13 voluntarios con SIDA o ARC que recibieron una dosis estable de zidovudina durante por lo menos dos semanas. Se produjo un aumento significativo del AUC de zidovudina después de la administración de Fluconazol. La relación del metabolito, GZDV, con la droga madre, disminuyó significativamente después de la administración de Fluconazol, de $7,6 \pm 3,6$ a $5,7 \pm 2,2$.

-Tolbutamida:

En 13 hombres voluntarios normales mostraron un aumento significativo en el AUC Cmax de tolbutamida después de la

M

administración de 500 mg como dosis única seguida de administración de Fluconazol.

Embarazo:

Se han observado efectos adversos fetales en animales con niveles que exceden la dosis recomendada para uso terapéutico. Sin embargo, dado que no se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas o con posibilidad de embarazarse, su administración está contraindicada, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.

Lactancia:

Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Por lo tanto no se recomienda su uso en las mujeres en período de lactancia.

Pediatría: No hay información disponible acerca del uso de Fluconazol en menores de 16 años, por lo tanto y hasta el presente no se recomienda su uso en estos pacientes, a menos que el tratamiento antifúngico sea imperativo y no existan otros agentes alternativos adecuados.

REACCIONES ADVERSAS:

Fluconazol es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes asociados con Fluconazol están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea y flatulencia.

Otro efecto adverso comúnmente observado es el rash. Durante el tratamiento con Fluconazol, en algunos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedades subyacentes severas tales como SIDA y Cáncer, se observaron cambios en las funciones renales y anomalías hepáticas en pruebas hematológicas (ver ADVERTENCIAS), pero su significado clínico y relación con el tratamiento es incierto.

Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con diversas drogas. Un número pequeño de pacientes con SIDA desarrollaron tales reacciones cuando recibieron Fluconazol concomitantemente con otros agentes conocidos por provocar exfoliación severa. Si se desarrollara rash

m



8206

cutáneo en un paciente tratado por infección fúngica superficial que pudiera ser atribuible al Fluconazol, deberá evitarse toda terapéutica posterior con este agente.

Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas que desarrollen rash cutáneo, deberán ser estrictamente monitoreados y discontinuarse la terapia con Fluconazol si aparecen ampollas o si se desarrolla eritema multiforme.

Ocasionalmente, al igual que con otros azoles, se han reportado casos de reacciones anafilácticas, cefaleas, síndrome de Stevens Jonson y aumento de las transaminasas. En ensayos clínicos abiertos se ha comunicado la aparición de convulsiones, leucopenia y trombocitopenia, aunque su relación con Fluconazol es incierta.

SOBREDOSIFICACIÓN:

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 /2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654 - 6648 /4658 -7777.

Tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y o lavaje gástrico de resultar necesario).

Dado que Fluconazol se excreta principalmente por la orina, una diuresis forzada podría provocar un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en aproximadamente un 50%.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

PRESENTACIONES:

Fluconazol Richet® comprimidos de 50 mg; 100mg y 200 mg: 3; 7; 9; 10; 15; 30; 100; 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Fluconazol Richet® comprimidos de 150 mg: Envases conteniendo 1; 2; 4 y 50 comprimidos, el último para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

M


LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

REGISTRO - MESA DE ENTRADAS
FOLIO 00015



Laboratorios RICHEL S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584
mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

8406



Condiciones de conservación y almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente menor de 30°C y protegido de la luz.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 44.234**

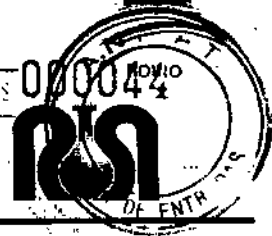
LABORATORIOS RICHEL S.A. TERRERO 1251 /53 / 59 -CABA

**DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO**

Fecha de última revisión:


LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

M



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina



8703

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUCONAZOL

FLUCONAZOL RICHET®
Inyectable I.V. (2mg /ml)

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada frasco ampolla de Fluconazol inyectable I.V. 2 mg / ml contiene:

<i>Fluconazol</i>	<i>50mg</i>	<i>100mg</i>	<i>200mg</i>
<i>Cloruro de Sodio</i>	<i>225 mg</i>	<i>450 mg</i>	<i>900 mg</i>
<i>Ácido clorhídrico c.s.p.</i>	<i>pH: 6</i>	<i>pH: 6</i>	<i>pH: 6</i>
<i>Agua destilada c.s.p.</i>	<i>25 ml</i>	<i>50 ml</i>	<i>100 ml</i>

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antimicótico de uso sistémico.

INDICACIONES:
Fluconazol Richet está indicado para el tratamiento de:
1.- Candidiasis orofaríngea y esofágica.
En estudios abiertos no comparativos con un número reducido de pacientes, Fluconazol mostró también ser efectivo en el tratamiento de infecciones por candidas del tracto urinario, peritonitis e infecciones sistémicas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.

M

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANZETTI
FARMACÉUTICO - M.C.N. 10/264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.539



2.- Meningitis criptocóccica.

En caso de pacientes con SIDA, se recomienda consultar previamente la bibliografía clínica antes de prescribir Fluconazol para el tratamiento de esta afección. No se han realizado estudios comparativos de Fluconazol con Anfotericina B en pacientes no infectados con HIV.

Profilaxis: Fluconazol está también indicado para disminuir la incidencia de candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea que estén recibiendo quimioterapia citotóxica y / o radioterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Mecanismo de acción:

Fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la C14 alfa-esterol demetilación por el citocromo P-450 en los hongos. La demetilación en la célula de los mamíferos es mucho menos sensible a la acción del Fluconazol.

Farmacocinética y metabolismo:

Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares para ambas vías de administración tanto oral como intravenosa. Estudios comparativos realizados con voluntarios sanos mostraron que la biodisponibilidad de la droga administrada oralmente es de aproximadamente 90% comparada con la administración endovenosa. El pico de concentración máxima en plasma (C_{máx}) se alcanza entre 1 a 2 horas aproximadamente después de la administración a individuos sanos, en ayunas, siendo la vida media plasmática de eliminación terminal de aproximadamente 30 horas.

En esas mismas condiciones, la administración de una dosis única de Fluconazol de 400 mg lleva a una concentración máxima media de 6,72 µg/ml (entre 4, 8 y 8,08 µg) y después de la administración de dosis orales únicas de 50 - 400 mg de Fluconazol, las concentraciones en plasma y las AUC (área bajo la curva) resultan proporcionales a las dosis.

8408



Las concentraciones de equilibrio se obtienen dentro de los 5 a 10 días que siguen a dosis orales de 50 a 400 mg administrados en una toma diaria.

El Fluconazol es eliminado principalmente por vía renal; aproximadamente el 80% de la cantidad administrada aparece en orina como droga no modificada, mientras que aproximadamente el 11% lo hace como metabolitos.

La farmacocinética de Fluconazol está marcadamente afectada por la reducción de la función del riñón. Hay una relación inversa entre la vida media de eliminación de Fluconazol y el clearance de creatinina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Adultos mayores de 16 años:

La dosis diaria de Fluconazol deberá estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica y en la respuesta del paciente. El tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los ensayos de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido.

Las dosis sugeridas para el tratamiento de:

1.- *Candidiasis orofaríngeas y esofágicas:* es de 200 mg en el primer día, seguida de 100 mg una vez por día.

Las evidencias clínicas de la candidiasis orofaríngea generalmente ceden en algunos días, pero el tratamiento deberá continuarse por lo menos durante 2 semanas a fin de disminuir el peligro de recaída.

Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados como mínimo durante 3 semanas y continuar por lo menos 2 semanas más, después de la resolución de los síntomas. Basándose en el criterio médico de acuerdo a las respuestas de los pacientes, pueden ser usadas dosis superiores a los 400 mg / día.

2.- *Meningitis criptocócica:* es de 400 mg en el primer día, seguida por 200 mg una vez al día. Una dosis de 400 mg una vez al día puede ser utilizada basándose en el juicio médico sobre la respuesta del paciente. La duración recomendada del tratamiento en la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10 a 12 semanas después de que los cultivos del fluido espinal resulten negativos.



8406



La dosis recomendada para la supresión de las recaídas de la meningitis criptocócica en enfermos con SIDA es de 200 mg / día. En estudios no comparativos con un pequeño número de pacientes, se utilizaron dosis diarias de 50 a 200 mg para el tratamiento de Cándidas en el tracto urinario y peritonitis.

En infecciones sistémicas por Cándidas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía, la dosificación óptima terapéutica y la duración de la terapia no han sido bien establecidas. En estudios abiertos y no comparativos con un pequeño número de pacientes se utilizaron dosis de hasta 400 mg diarios.

La dosis recomendada para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con transplante de médula ósea es de 400 mg una vez al día. Los pacientes con antecedentes de haber sufrido granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos / mm) deberían empezar la profilaxis con Fluconazol varios días antes de que se establezca la neutropenia y continuar por 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleva a 1000 células por mm³.

Dado que la absorción oral es rápida y casi siempre completa, la dosis diaria de Fluconazol es la misma para las formas orales que para la inyección endovenosa. En general, en el primer día de tratamiento se recomienda una dosis que duplique la dosis diaria que permite alcanzar una concentración plasmática muy cercana a la del estado estacionario del segundo día de terapia. Un período inadecuado de tratamiento puede conducir a recurrencias de la infección activa.

Los pacientes con SIDA y Meningitis criptocócica o con candidiasis orofaríngea recurrente, generalmente requieren terapias de mantenimiento a fin de prevenir recaídas.

Pacientes con insuficiencia renal:

Fluconazol se elimina principalmente por orina como droga intacta. En los dos primeros días se administrará la dosis habitual, y luego se modificará el intervalo entre dosis:

Clearance de creatinina	Intervalo de dosis
< 40 ml / min	24 hs (posología normal)
21 a 40 ml / min	48 hs (o la mitad de la dosis)

M

[Signature]
 LABORATORIOS RICHEL S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACEUTICO / M.N. 10.264
 DIRECTOR TECNICO
 DNI 11.203.539



<p>10 a 20 ml / min</p> <p>Pacientes en diálisis</p>	<p>normal)</p> <p>72 hs (o un tercio de la dosis normal)</p> <p>Una administración después de cada sesión de diálisis</p>
--	---

FORMA DE ADMINISTRACION:

Fluconazol inyectable se administra por infusión endovenosa.

CONTRAINDICACIONES:

Fluconazol Richet® no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad a la droga o a los compuestos azólicos relacionados, y a cualquiera de los componentes de la fórmula.

La coadministración con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol con un régimen de dosis múltiples de 400 mg o mayores, basado en los resultados del estudio de interacción con dosis múltiples (ver PRECAUCIONES).

Ver también: Interacciones con otros medicamentos y embarazado.

ADVERTENCIAS:

-Fetotoxicidad: Existe riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre de embarazo a dosis entre 400-800 mg/día.

-Daño hepático: Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo casos fatales, primariamente en pacientes con condiciones médicas serias subyacentes. En los casos en los que se lo ha asociado a hepatotoxicidad, no se encontró una relación obvia con la dosis total diaria, la duración del tratamiento, sexo o edad. La hepatotoxicidad fue usualmente, aunque no siempre, reversible por discontinuación de la terapia. Los pacientes en los que se presentan datos que indiquen función hepática anormal deberían ser monitoreados por la posibilidad de desarrollo de daño hepático severo. Fluconazol debería discontinuarse si los signos y síntomas clínicos que se presentan son atribuibles a Fluconazol.

[Signature]
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO P. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
C.N.I. 11.203.539

M



8406

- Anafilaxia: En raros casos se informó anafilaxis.

- Dermatológicos: Raramente se han desarrollado desórdenes exfoliativos de la piel durante el tratamiento con Fluconazol. En pacientes con enfermedades subyacentes serias (predominantemente SIDA y cáncer) esto ha producido raramente resultados fatales. Los pacientes que desarrollan rash durante el tratamiento con Fluconazol deberían ser estrechamente monitoreados y debería discontinuarse la droga si las lesiones progresan.

- Cisapride: Se han informado eventos cardíacos, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que recibían concomitantemente Fluconazol y Cisapride. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados si se coadministran Fluconazol y Cisapride.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS:

Se han observado interacciones de Fluconazol clínica o potencialmente significativas con los siguientes agentes y /o clases de drogas:

- Hipoglucemiantes orales:

El Fluconazol puede precipitar hipoglucemias clínicamente significativas por administración concomitante de hipoglucemiantes orales. Se han informado un caso fatal asociado a la combinación de Fluconazol con gliburida. El Fluconazol reduce el metabolismo de Tolbutamida, gliburida y glizipide y aumenta la concentración plasmática de estas drogas. Cuando se utiliza Fluconazol con estas u otras sulfonilureas hipoglucemiantes orales, deberían monitorearse cuidadosamente las concentraciones de glucosa sanguínea y ajustarse la dosis de hipoglucemiante si es necesario.

Los efectos de Fluconazol sobre los hipoglucemiantes orales de la sulfonilurea tolbutamida, glipizide y gliburide fueron evaluados en tres estudios controlados con placebo en voluntarios normales. Todos los sujetos recibieron la sulfonilurea sola como una dosis simple y luego como una dosis simple seguida por la administración de 100 mg diarios de Fluconazol durante 7 días. En estos tres estudios 22/46 (47,8%) de los sujetos tratados con

M

LABORATORIOS RICHET S.A.
 HORACIO F. LANCELOTI
 FARMACEUTICO - M.N. 10.264
 DIRECTOR TECNICO
 DNI 11.203.539



Fluconazol y 9/22 (40,1%) de los tratados con placebo experimentaron síntomas consistentes con hipoglucemia.

Después de la administración de una dosis única 2,5 mg de glipizide, seguido por la administración de Fluconazol en 13 hombres voluntarios normales, se produjo un aumento significativo del AUC y Cmax de glipizide. El AUC y Cmax de gliburida (5 mg, como dosis única) aumentaron significativamente después de la administración de Fluconazol en 20 hombres voluntarios normales.

- Anticoagulantes del tipo de la cumarina:

El tiempo de protrombina puede aumentar en pacientes que reciben concomitantemente Fluconazol y anticoagulantes del tipo cumarina. Se recomienda monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se produjo un aumento significativo en la respuesta al tiempo de protrombina (área bajo la curva Tiempo de Protrombina vs. Tiempo) después de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a 13 hombres voluntarios normales ue recibieron 200 mg de Fluconazol diarios durante 14 días, comparados con los que recibieron sólo warfarina. Hubo un aumento en el promedio de \pm SD (desviación estándar) en la respuesta al tiempo de protrombina del $7\% \pm 4\%$ (rango -2 a 13%).

- Fenitoína:

Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

- Ciclosporina:

Fluconazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal, con o sin deterioro renal. Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y creatinina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se determinaron los AUCs de ciclosporina antes y después de la administración de 200 mg diarios de Fluconazol durante 14 días en ocho pacientes trasplantados renales que habían recibido ciclosporina durante por lo menos 6 meses y cuya dosis de

M

7
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. VANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

ciclosporina era estable por lo menos durante las últimas semanas. Hubo un aumento significativo en el AUC, C_{max}, C_{min} y una disminución significativa del clearance oral aparente de ciclosporina después de la administración de Fluconazol.

- Rifampina:

La rifampina aumenta el metabolismo de Fluconazol; dependiendo de las circunstancias clínicas, debería considerarse un aumento de dosis de Fluconazol cuando se administra rifampina.

- Teofilina:

Fluconazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda monitorear cuidadosamente la concentración de teofilina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

- Terfenadina:

Se realizaron estudios de interacción de ambas drogas por la ocurrencia de disritmias cardíacas serias con prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibían azoles antifúngicos junto con terfenadina. Un estudio realizado con 200 mg / día de Fluconazol no demostró prolongación en el intervalo QTc. Otro estudio con 400 mg / día y 800 mg / día demostró que 400 mg / día o dosis mayores de Fluconazol aumentan significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se administran concomitantemente ambas drogas (ver: CONTRAINDICACIONES). La coadministración de dosis de Fluconazol de menos de 400 mg / día con terfenadina debería ser cuidadosamente monitoreada. Seis voluntarios sanos recibieron terfenadina 60 mg BID durante 15 días. Desde el día 9 al día 15 se administraron 200 mg de Fluconazol diarios. La concentración plasmática de terfenadina no resultó afectada. El AUC del metabolito ácido de terfenadina aumentó 36% ± 36% (rango: 7 a 102%) desde el día 8 al día 15 con la administración concomitante de Fluconazol. No hubo cambios en la repolarización cardíaca, según se demostró mediante los intervalos QTc observados en el Holter.

- Cisapride y Astemizol:

8
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.539

M



8406



Hay informes de eventos cardíacos, incluyendo torsades de pointes, en pacientes que recibieron Fluconazol y cisapride concomitantemente. El uso concomitante de Fluconazol con Cisapride, Astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema citocromo P450 puede estar asociado con niveles plasmáticos elevados de estas drogas. En ausencia de información definitiva, debería tenerse precaución cuando se las coadministra con Fluconazol, y los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados.

- Anticonceptivos orales:

La coadministración de Fluconazol y contraceptivos orales que contengan etinilestradiol y levonorgestrel produce en promedio un aumento de los niveles de etinilestradiol y levonorgestrel, sin embargo, en algunas pacientes hubo una disminución de hasta el 47% y 33%. Los datos disponibles hasta el momento indican que la disminución en los AUC de etinilestradiol y levonorgestrel en algunas pacientes en tratamiento con Fluconazol son probablemente el resultado de variaciones al azar. Aun cuando hay evidencia de que el Fluconazol puede inhibir el metabolismo del etinilestradiol y levonorgestrel, no la hay de que sea inductor de su metabolismo. El significado clínico de estos efectos se desconoce hasta el presente.

Veinticinco mujeres normales recibieron dosis diarias ya sea de 200 mg de Fluconazol o placebo por períodos de dos y diez días. Los períodos de tratamiento estuvieron separados por un período de un mes, y todas las pacientes recibieron Fluconazol durante un ciclo y placebo durante el otro. El orden en que recibieron el tratamiento fue randomizado. El contraceptivo oral se administró como dosis única en comprimidos conteniendo levonorgestrel y etinilestradiol y fue administrado el día final del tratamiento (día 10) en ambos ciclos. Después de la administración de 200 mg de Fluconazol, se compararon los porcentajes medios de aumento del AUC para levonorgestrel con respecto al placebo (medio: 25%, rango: -12 a 82%) y el porcentaje medio de aumento del AUC para etinilestradiol con respecto al placebo (medio: 38%, rango: -11 a 101%). Ambos incrementos fueron significativamente diferentes desde un punto de vista estadístico.

M

9
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO F. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

8406



ESTUDIOS DE INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS:

- Hidroclorotiazida:

La administración concomitante de 100 mg de Fluconazol y 50 mg de hidroclorotiazida durante 10 días en 13 voluntarios sanos produjo un significativo aumento en el AUC y C_{máx} de Fluconazol comparados con Fluconazol solo.

- Zidovudina:

Se determinó la concentración plasmática de zidovudina en dos ocasiones (antes y después de la administración de 200 mg / día de Fluconazol durante 15 días) en 13 voluntarios con SIDA o ARC que recibieron una dosis estable de zidovudina durante por lo menos dos semanas. Se produjo un aumento significativo del AUC de zidovudina después de la administración de Fluconazol. La relación del metabolito, GZDV, con la droga madre, disminuyó significativamente después de la administración de Fluconazol, de $7,6 \pm 3,6$ a $5,7 \pm 2,2$.

- Tolbutamida:

En 13 hombres voluntarios normales mostraron un aumento significativo en el AUC C_{máx} de tolbutamida después de la administración de 500 mg como dosis única seguida de la administración de Fluconazol.

Embarazo:

Se han observado efectos adversos fetales en animales con niveles que exceden la dosis recomendada para uso terapéutico. Sin embargo, dado que no se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas o con posibilidad de embarazarse, su administración está contraindicada, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.

Lactancia:

Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Por lo tanto no se recomienda su uso en las mujeres en período de lactancia.

Pediatría:

M

10
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.539

No hay información disponible acerca del uso de Fluconazol en menores de 16 años, por lo tanto y hasta el presente no se recomienda su uso en estos pacientes, a menos que el tratamiento antifúngico sea imperativo y no existan otros agentes alternativos adecuados.

REACCIONES ADVERSAS:

Fluconazol es generalmente bien tolerado. Un efecto adverso comúnmente observado es el rash. Durante el tratamiento con Fluconazol, en algunos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedades subyacentes severas tales como SIDA y Cáncer, se observaron cambios en las funciones renales y anomalías hepáticas en pruebas hematológicas (ver "ADVERTENCIAS), pero su significado clínico y relación con el tratamiento es incierto.

Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con diversas drogas. Un número pequeño de pacientes con SIDA desarrollaron tales reacciones cuando recibieron Fluconazol concomitantemente con otros agentes conocidos por provocar exfoliación severa. Si se desarrollara rash cutáneo en un paciente tratado por infección fúngica superficial que pudiera ser atribuible al Fluconazol, deberá evitarse toda terapéutica posterior con este agente.

Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas que desarrollen rash cutáneo, deberán ser estrictamente monitoreados y discontinuarse la terapia con Fluconazol si aparecen ampollas o si se desarrolla eritema multiforme.

Ocasionalmente, al igual que con otros azoles, se han reportado casos de reacciones anafilácticas, cefaleas, síndrome de Stevens Jonson y aumento de las transaminasas. En ensayos clínicos abiertos se ha comunicado la aparición de convulsiones, leucopenia y trombocitopenia, aunque su relación con Fluconazol es incierta.

SOBREDOSIFICACIÓN:

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 /2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654 - 6648 /4658 -7777

M



Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones"

Tratamiento sintomático (con medidas de apoyo)

Dado que Fluconazol se excreta principalmente por la orina, una diuresis forzada podría provocar un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en aproximadamente un 50%.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

PRESENTACIONES:

Fluconazol Richet® inyectable 2mg / ml

Envases con 1; 4; 50 y 100 frascos ampolla de 25 ml; 50 y 100 ml, los dos últimos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente menor de 30°C y protegido de la luz.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DEL
LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N° 44.234

**LABORATORIOS RICHET S.A.
TERRERO 1251 / 53 / 59 - BUENOS AIRES
DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO**

Fecha de última revisión:

M

[Signature]
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.539



Laboratorios RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1594 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina



104

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUCONAZOL

FLUCONAZOL RICHET® Polvo para suspensión oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada frasco con polvo para suspensión oral (50,0 mg/5ml) contienen:

- Fluconazol 350 mg
- Excipientes: Citrato de sodio dihidrato 239,0 mg; ácido cítrico anhidro 135,0 mg; sílice coloidal 750,0 mg; dióxido de titanio 125,0 mg; goma xanthan 150,0 mg; benzoato de sodio 25,0 mg; sabor naranja 56,0 mg; azúcar c.s. 21.000g

Cada frasco con polvo para suspensión oral (200,0 mg/5ml) contienen:

- Fluconazol..... 1.400 mg
- Excipientes: Citrato de sodio dihidrato 239,0 mg; ácido cítrico anhidro 135,0 mg; sílice coloidal 750,0 mg; dióxido de titanio 125,0 mg; goma xanthan 150,0 mg; benzoato de sodio 25,0 mg; sabor naranja 56,0 mg; azúcar c.s. 21.000g

(Cada frasco de FLUCONAZOL RICHET® polvo para suspensión oral 50,0 mg / 5ml y 200,0 mg /5 ml, contiene 21g de polvo para 35 ml de solución reconstituída).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antimicótico de uso sistémico.

INDICACIONES:

M



840



Fluconazol Richet está indicado para el tratamiento de:

1.- Candidiasis orofaríngea y esofágica.

En estudios abiertos no comparativos con un número reducido de pacientes, Fluconazol mostró también ser efectivo en el tratamiento de infecciones por candidas del tracto urinario, peritonitis e infecciones sistémicas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.

2.- Meningitis criptocócica.

En caso de pacientes con SIDA, se recomienda consultar previamente la bibliografía clínica antes de prescribir Fluconazol para el tratamiento de esta afección. No se han realizado estudios comparativos de Fluconazol con Anfotericina B en pacientes no infectados con HIV.

Profilaxis: Fluconazol está también indicado para disminuir la incidencia de candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea que estén recibiendo quimioterapia citotóxica y / o radioterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Mecanismo de acción:

Fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la C14 alfa-esterol demetilación por el citocromo P-450 en los hongos. La demetilación en la célula de los mamíferos es mucho menos sensible a la acción del Fluconazol.

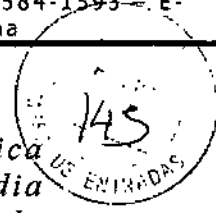
Farmacocinética y metabolismo:

Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares para ambas vías de administración tanto oral como intravenosa. Estudios comparativos realizados con voluntarios sanos mostraron que la biodisponibilidad de la droga administrada oralmente es de aproximadamente 90% comparada con la administración endovenoso. El pico de concentración máxima en plasma (C_{máx}) se alcanza entre 1 a 2 horas aproximadamente después de la administración a individuos sanos, en ayunas, siendo la vida media plasmática de eliminación terminal de aproximadamente 30 horas.

M



8408



En esas mismas condiciones, la administración de una dosis única de Fluconazol de 400 mg lleva a una concentración máxima media de 6,72 µg/ml (entre 4, 8 y 8,08 µg) y después de la administración de dosis orales únicas de 50 - 400 mg de Fluconazol, las concentraciones en plasma y las AUC (área bajo la curva) resultan proporcionales a las dosis.

Las concentraciones de equilibrio se obtienen dentro de los 5 a 10 días que siguen a dosis orales de 50 a 400 mg administrados en una toma diaria.

El Fluconazol es eliminado principalmente por vía renal; aproximadamente el 80% de la cantidad administrada aparece en orina como droga no modificada, mientras que aproximadamente el 11% lo hace como metabolitos.

La farmacocinética de Fluconazol está marcadamente afectada por la reducción de la función del riñón. Hay una relación inversa entre la vida media de eliminación de Fluconazol y el clearance de creatinina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Adultos mayores de 16 años:

La dosis diaria de Fluconazol deberá estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica y en la respuesta del paciente.

El tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los ensayos de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido.

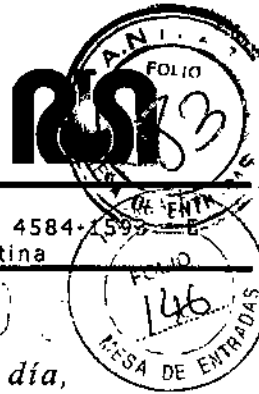
Las dosis sugeridas para el tratamiento de:

1.- Candidiasis orofaríngeas y esofágicas: es de 200 mg en el primer día, seguida de 100 mg una vez por día.

Las evidencias clínicas de la candidiasis orofaríngea generalmente ceden en algunos días, pero el tratamiento deberá continuarse por lo menos durante 2 semanas a fin de disminuir el peligro de recaída.

Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados como mínimo durante 3 semanas y continuar por lo menos 2 semanas más, después de la resolución de los síntomas. Basándose en el criterio médico de acuerdo a las respuestas de los pacientes, pueden ser usadas dosis superiores a los 400 mg / día.

M



2.- *Meningitis criptocócica*: es de 400 mg en el primer día, seguida por 200 mg una vez al día. Una dosis de 400 mg una vez al día puede ser utilizada basándose en el juicio médico sobre la respuesta del paciente. La duración recomendada del tratamiento en la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10 a 12 semanas después de que los cultivos del fluido espinal resulten negativos.

La dosis recomendada para la supresión de las recaídas de la meningitis criptocócica en enfermos con SIDA es de 200 mg / día.

En estudios no comparativos con un pequeño número de pacientes, se utilizaron dosis diarias de 50 a 200 mg para el tratamiento de Cándidas en el tracto urinario y peritonitis.

En infecciones sistémicas por Cándidas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía, la dosificación óptima terapéutica y la duración de la terapia no han sido bien establecidas. En estudios abiertos y no comparativos con un pequeño número de pacientes se utilizaron dosis de hasta 400 mg diarios.

La dosis recomendada para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea es de 400 mg una vez al día. Los pacientes con antecedentes de haber sufrido granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos / mm) deberían empezar la profilaxis con Fluconazol varios días antes de que se establezca la neutropenia y continuar por 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleva a 1000 células por mm³.

Dado que la absorción oral es rápida y casi siempre completa, la dosis diaria de Fluconazol es la misma para las formas orales que para la inyección endovenosa. En general, en el primer día de tratamiento se recomienda una dosis que duplique la dosis diaria que permite alcanzar una concentración plasmática muy cercana a la del estado estacionario del segundo día de terapia. Un período inadecuado de tratamiento puede conducir a recurrencias de la infección activa.

Los pacientes con SIDA y Meningitis criptocócica o con candidiasis orofaríngea recurrente, generalmente requieren terapias de mantenimiento a fin de prevenir recaídas.

Pacientes con insuficiencia renal:

M



8405



Fluconazol se elimina principalmente por orina como droga intacta. En los dos primeros días se administrará la dosis habitual, y luego se modificará el intervalo entre dosis:

<i>Clearance de creatinina</i>	<i>Intervalo de dosis</i>
<i>< 40 ml / min</i>	<i>24 hs (posología normal)</i>
<i>21 a 40 ml / min</i>	<i>48 hs (o la mitad de la dosis normal)</i>
<i>10 a 20 ml / min</i>	<i>72 hs (o un tercio de la dosis normal)</i>
<i>Pacientes en diálisis</i>	<i>Una administración después de cada sesión de diálisis</i>

FORMA DE ADMINISTRACION:

Fluconazol suspensión, se administra por vía oral. También se administra por otras vías que dependen del estado clínico del paciente.

PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN ORAL:

Preparar la suspensión en el momento de ser utilizada. Agitar el frasco hasta que el polvo fluya libremente. Para reconstituir, agregar 24 ml de agua hervida fría, medida con el vasito graduado que acompaña a cada unidad, para completar 35 ml de suspensión. Tapar el frasco y agitar enérgicamente. Una vez reconstituida, la suspensión mantiene su actividad durante un período no mayor de 14 días, conservada temperatura ambiente (entre 8° y 30°C). Descartar las porciones no utilizadas.

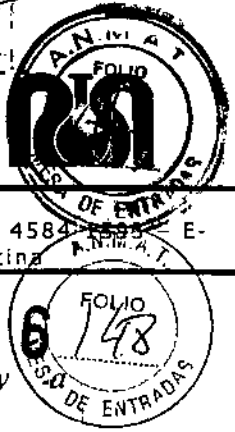
Administrar utilizando la cucharita o vasito graduado incluido.

AGÍTESE PREVIO A CADA ADMINISTRACION.

CONTRAINDICACIONES:

Fluconazol Richet® no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad a la droga o a los compuestos azólicos relacionados, a

M



8406

cualquiera de los componentes azólicos relacionados, y cualquiera de los componentes de la fórmula.

La coadministración con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol con un régimen de dosis múltiples de 400 mg o mayores, basado en los resultados del estudio de interacción con dosis múltiples (ver PRECAUCIONES).

Ver también: Interacciones con otros medicamentos y embarazado.

ADVERTENCIAS:

-Fetotoxicidad: Existe riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400 - 800mg/ día.

-Daño hepático: Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo casos fatales, primariamente en pacientes con condiciones médicas serias subyacentes. En los casos en los que se lo ha asociado a hepatotoxicidad, no se encontró una relación obvia con la dosis total diaria, la duración del tratamiento, sexo o edad. La hepatotoxicidad fue usualmente, aunque no siempre, reversible por discontinuación de la terapia. Los pacientes en los que se presentan datos que indiquen función hepática anormal deberían ser monitoreados por la posibilidad de desarrollo de daño hepático severo. Fluconazol debería discontinuarse si los signos y síntomas clínicos que se presentan son atribuibles a Fluconazol.

- Anafilaxia: En raros casos se informó anafilaxis.

- Dermatológicos: Raramente se han desarrollado desórdenes exfoliativos de la piel durante el tratamiento con Fluconazol. En pacientes con enfermedades subyacentes serias (predominantemente SIDA y cáncer) esto ha producido raramente resultados fatales. Los pacientes que desarrollan rash durante el tratamiento con Fluconazol deberían ser estrechamente monitoreados y debería discontinuarse la droga si las lesiones progresan.

- Cisapride: Se han informado eventos cardiacos, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que recibían concomitantemente

M

8406



Fluconazol y Cisapride. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados si se coadministran Fluconazol y Cisapride.

PRECAUCIONES:

La conveniencia y eficacia de una dosis única oral de Fluconazol para el tratamiento de las infecciones vaginales por levaduras deberían contrapesarse con la aceptabilidad de una mayor incidencia de efectos adversos relacionados con la droga (26%) vs los agentes intravaginales (16%) en los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos de Norte América.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS:

Se han observado interacciones de Fluconazol clínica o potencialmente significativas con los siguientes agentes y /o clases de drogas:

- Hipoglucemiantes orales:

El Fluconazol puede precipitar hipoglucemias clínicamente significativas por administración concomitante de hipoglucemiantes orales. Se han informado un caso fatal asociado a la combinación de Fluconazol con gliburida. El Fluconazol reduce el metabolismo de Tolbutamida, gliburida y glipizide y aumenta la concentración plasmática de estas drogas. Cuando se utiliza Fluconazol con estas u otras sulfonilureas hipoglucemiantes orales, deberían monitorearse cuidadosamente las concentraciones de glucosa sanguínea y ajustarse la dosis de hipoglucemiante si es necesario.

Los efectos de Fluconazol sobre los hipoglucemiantes orales de la sulfonilurea tolbutamida, glipizide y gliburide fueron evaluados en tres estudios controlados con placebo en voluntarios normales. Todos los sujetos recibieron la sulfonilurea sola como una dosis simple y luego como una dosis simple seguida por la administración de 100 mg diarios de Fluconazol durante 7 días. En estos tres estudios 22/46 (47,8%) de los sujetos tratados con Fluconazol y 9/22 (40,1%) de los tratados con placebo experimentaron síntomas consistentes con hipoglucemia.

Después de la administración de una dosis única 2,5 mg de glipizide, seguido por la administración de Fluconazol en 13 hombres voluntarios normales, se produjo un aumento significativo

8406

del AUC y C_{max} de glipizide. El AUC y $C_{máx}$ de gliburida (5 mg, como dosis única) aumentaron significativamente después de la administración de Fluconazol en 20 hombres voluntarios normales.

- Anticoagulantes del tipo de la cumarina:

El tiempo de protrombina puede aumentar en pacientes que reciben concomitantemente Fluconazol y anticoagulantes del tipo cumarina. Se recomienda monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se produjo un aumento significativo en la respuesta al tiempo de protrombina (área bajo la curva Tiempo de Protrombina vs. Tiempo) después de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a 13 hombres voluntarios normales que recibieron 200 mg de Fluconazol diarios durante 14 días, comparados con los que recibieron sólo warfarina. Hubo un aumento en el promedio de \pm SD (desviación estándar) en la respuesta al tiempo de protrombina del $7\% \pm 4\%$ (rango -2 a 13%).

- Fenitoína:

Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

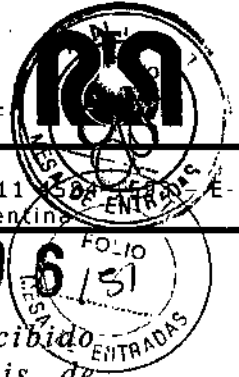
Se determinó el área bajo la curva de fenitoína después de 4 días de administrar fenitoína 200 mg po vía oral durante 3 días seguida de una dosis de 250 mg por vía intravenosa, con y sin administración de 200 mg de Fluconazol por Vía oral durante 16 días. Se produjo un aumento significativo del AUC de fenitoína. La magnitud absoluta de esta interacción no se conoce debido a la disposición intrínsecamente no lineal de la fenitoína.

- Ciclosporina:

Fluconazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal, con o sin deterioro renal. Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y creatinina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se determinaron los AUCs de ciclosporina antes y después de la administración de 200 mg diarios de Fluconazol durante 14 días en





ocho pacientes trasplantados renales que habían recibido ciclosporina durante por lo menos 6 meses y cuya dosis de ciclosporina era estable por lo menos durante las últimas 6 semanas. Hubo un aumento significativo en el AUC, C_{max}, C_{min} y una disminución significativa del clearance oral aparente de ciclosporina después de la administración de Fluconazol.

- Rifampina:

La rifampina aumenta el metabolismo de Fluconazol; dependiendo de las circunstancias clínicas, debería considerarse un aumento de dosis de Fluconazol cuando se administra rifampina.

La administración de una dosis única oral de 200 mg de Fluconazol después de 15 días de rifampina administrada como 600 mg diarios en ocho hombres voluntarios sanos produjo una reducción significativa del AUC y un incremento significativo del clearance oral aparente de Fluconazol.

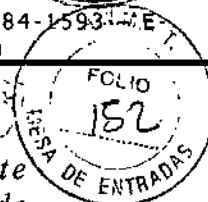
- Teofilina:

Fluconazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda monitorear cuidadosamente la concentración de teofilina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente. La farmacocinética de teofilina se determinó con una administración oral de 200 mg / día de Fluconazol durante 14 días en 16 hombres voluntarios sanos. Se produjo un aumento significativo del AUC, C_{máx}, y vida media de teofilina, con la disminución correspondiente del clearance.

- Terfenadina:

Se realizaron estudios de interacción de ambas drogas por la ocurrencia de disritmias cardíacas serias con prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibían azoles antifúngicos junto con terfenadina. Un estudio realizado con 200 mg / día de Fluconazol no demostró prolongación en el intervalo QTc. Otro estudio con 400 mg / día y 800 mg / día demostró que 400 mg / día o dosis mayores de Fluconazol aumentan significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se administran concomitantemente ambas drogas (ver: CONTRAINDICACIONES). La coadministración de dosis de Fluconazol de menos de 400 mg / día con terfenadina debería ser cuidadosamente monitoreada.

M



Seis voluntarios sanos recibieron terfenadina 60 mg BID durante 15 días. Desde el día 9 al día 15 se administraron 200 mg de Fluconazol diarios. La concentración plasmática de terfenadina no resultó afectada. El AUC del metabolito ácido de terfenadina aumentó $36\% \pm 36\%$ (rango: 7 a 102%) desde el día 8 al día 15 con la administración concomitante de Fluconazol. No hubo cambios en la repolarización cardíaca, según se demostró mediante los intervalos QTc observados en el Holter.

- Cisapride y Astemizol:

Hay informes de eventos cardíacos, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que recibieron Fluconazol y cisapride concomitantemente. El uso concomitante de Fluconazol con Cisapride, Astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema citocromo P450 puede estar asociado con niveles plasmáticos elevados de estas drogas. En ausencia de información definitiva, debería tenerse precaución cuando se las coadministra con Fluconazol, y los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados.

- Anticonceptivos orales:

La coadministración de Fluconazol y contraceptivos orales que contengan etinilestradiol y levonorgestrel produce en promedio un aumento de los niveles de etinilestradiol y levonorgestrel, sin embargo, en algunas pacientes hubo una disminución de hasta el 47% y 33%. Los datos disponibles hasta el momento indican que la disminución en los AUC de etinilestradiol y levonorgestrel en algunas pacientes en tratamiento con Fluconazol son probablemente el resultado de variaciones al azar. Aun cuando hay evidencia de que el Fluconazol puede inhibir el metabolismo del etinilestradiol y levonorgestrel, no la hay de que sea inductor de su metabolismo. El significado clínico de estos efectos se desconoce hasta el presente.

Se administraron contraceptivos orales en dosis única antes y después de la administración oral de Fluconazol en dosis de 50 mg una vez por día durante 10 días en 10 mujeres sanas. No se presentaron diferencias significativas en el AUC de etinilestradiol o levonorgestrel. El aumento medio del AUC para etinilestradiol

M



fue del 6% (rango: -47 a 108%) y el aumento medio del AUC para levonorgestrel, del 17% (rango: -33 a 141%).

Veinticinco mujeres normales recibieron dosis diarias ya sea de 200 mg de Fluconazol o placebo por períodos de dos y diez días. Los períodos de tratamiento estuvieron separados por un período de un mes, y todas las pacientes recibieron Fluconazol durante un ciclo y placebo durante el otro. El orden en que recibieron el tratamiento fue randomizado. El contraceptivo oral se administró como dosis única en comprimidos conteniendo levonorgestrel y etinilestradiol y fue administrado el día final del tratamiento (día 10) en ambos ciclos. Después de la administración de 200 mg de Fluconazol, se compararon los porcentajes medios de aumento del AUC para levonorgestrel con respecto al placebo (medio: 25%, rango: -12 a 82%) y el porcentaje medio de aumento del AUC para etinilestradiol con respecto al placebo (medio: 38%, rango: -11 a 101%). Ambos incrementos fueron significativamente diferentes desde un punto de vista estadístico.

ESTUDIOS DE INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS:

- Cimetidina:

A seis hombres normales, voluntarios sanos, se les administró una dosis oral única de 100 mg de Fluconazol solo y dos horas después de una dosis de 400 mg de cimetidina. Después de la administración de cimetidina se produjo una disminución significativa del AUC Cmax de Fluconazol. Para el AUC la disminución media fue de $13\% \pm 11\%$ (rango: -3,4 a -31%). Para Cmax $19\% \pm 14\%$ (rango: -5 a -40). Sin embargo, la administración intravenosa de 600 mg a 900 mg de cimetidina a través de un período de cuatro horas (de una hora antes a tres horas después de una dosis oral única de 200 mg de Fluconazol) no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de Fluconazol en 24 hombres voluntarios sanos.

- Antiácidos:

La administración de hidróxido de aluminio y magnesio a 14 voluntarios sanos inmediatamente antes de una dosis simple de 100 mg de Fluconazol no afectó la absorción ni la eliminación de Fluconazol.

M



8403

- Hidroclorotiazida:

La administración concomitante de 100 mg de Fluconazol y 50 mg de hidroclorotiazida durante 10 días en 13 voluntarios sanos produjo un significativo aumento en el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de Fluconazol comparados con Fluconazol solo.

- Zidovudina:

Se determinó la concentración plasmática de zidovudina en dos ocasiones (antes y después de la administración de 200 mg / día de Fluconazol durante 15 días) en 13 voluntarios con SIDA o ARC que recibieron una dosis estable de zidovudina durante por lo menos dos semanas. Se produjo un aumento significativo del AUC de zidovudina después de la administración de Fluconazol. La relación del metabolito, GZDV, con la droga madre, disminuyó significativamente después de la administración de Fluconazol, de $7,6 \pm 3,6$ a $5,7 \pm 2,2$.

- Tolbutamida:

En 13 hombres voluntarios normales mostraron un aumento significativo en el AUC $C_{m\acute{a}x}$ de tolbutamida después de la administración de 500 mg como dosis única seguida de la administración de Fluconazol.

Embarazo:

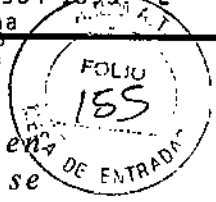
Se han observado efectos adversos fetales en animales con niveles que exceden la dosis recomendada para uso terapéutico. Sin embargo, dado que no se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas o con posibilidad de embarazarse, su administración está contraindicada, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.

Lactancia:

Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Por lo tanto no se recomienda su uso en las mujeres en período de lactancia.

Pediatría:

M



No hay información disponible acerca del uso de Fluconazol en menores de 16 años, por lo tanto y hasta el presente no se recomienda su uso en estos pacientes a menos que el tratamiento antifúngico sea imperativo y no existan otros agentes alternativos adecuados.

Sólo existen datos limitados del uso de Fluconazol en neonatos y su uso no está recomendado en niños menores de 1 año de edad.

REACCIONES ADVERSAS:

Fluconazol es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes asociados con Fluconazol están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea y flatulencia.

Otro efecto adverso comúnmente observado es el rash. Durante el tratamiento con Fluconazol, en algunos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedades subyacentes severas tales como SIDA y Cáncer, se observaron cambios en las funciones renales y anomalías hepáticas en pruebas hematológicas (ver ADVERTENCIAS), pero su significado clínico y relación con el tratamiento es incierto.

Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con diversas drogas. Un número pequeño de pacientes con SIDA desarrollaron tales reacciones cuando recibieron Fluconazol concomitantemente con otros agentes conocidos por provocar exfoliación severa. Si se desarrollara rash cutáneo en un paciente tratado por infección fúngica superficial que pudiera ser atribuible al Fluconazol, deberá evitarse toda terapéutica posterior con este agente.

Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas que desarrollen rash cutáneo, deberán ser estrictamente monitoreados y discontinuarse la terapia con Fluconazol si aparecen ampollas o si se desarrolla eritema multiforme.

Ocasionalmente, al igual que con otros azoles, se han reportado casos de reacciones anafilácticas, cefaleas, síndrome de Stevens Jonson y aumento de las transaminasas. En ensayos clínicos abiertos se ha comunicado la aparición de convulsiones, leucopenia y trombocitopenia, aunque su relación con Fluconazol es incierta.

M



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1555
mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina

8406

SOBREDOSIFICACIÓN:

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 /2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654 - 6648 /4658 -7777

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones”

Tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavaje gástrico de resultar necesario).

Dado que Fluconazol se excreta principalmente por la orina, una diuresis forzada podría provocar un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en aproximadamente un 50%.

“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

PRESENTACIONES:

Fluconazol Richet® polvo para suspensión oral, 50 mg / 5 ml y 200 mg / 5 ml:

Envases con 1; 25; 50 y 100 frascos con 21 g de polvo para reconstituir 35 ml de suspensión, los tres últimos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Conservación y almacenamiento:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente menor de 30°C y protegido de la luz.

Solución reconstituida:

Mantener a temperatura entre 8°C y 30° C, proteger de la luz

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DEL
LOS NIÑOS**

M

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refundido

Laboratorios RICHEL S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1490 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 44.234

8403

**LABORATORIOS RICHEL S.A.
TERRERO 1251 / 53 / 59 - BUENOS AIRES**

**DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO**

Fecha de última revisión:

M