



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2561

BUENOS AIRES, 30 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004309-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma VANNIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FLUCONAZOL VANNIER / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; INYECTABLE EN SOLUCIÓN IV 2 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 42.851.

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 37 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

**DISPOSICIÓN N° 2561**

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 15 a 35, desglosando de fojas 15 a 21, para la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL VANNIER / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; INYECTABLE EN SOLUCIÓN IV 2 mg/ml, propiedad de la firma VANNIER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.851 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 al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004309-13-2

**DISPOSICIÓN N° 2561**

nc

**DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**

*Ch*

2561



Proyecto de Prospecto

**FLUCONAZOL VANNIER 50 - 100 - 150 - 200**

**Fluconazol 50 - 100 - 150 - 200 mg.**

**Comprimidos**

**FLUCONAZOL VANNIER**

**Fluconazol 2 mg./ ml.**

**Inyectable en solución I.V.**

**Venta bajo receta**

**Industria Argentina**

**Composición:**

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 50,0 mg; 100,00 mg; 150,00 mg y 200,00 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina PH 101, estearato de magnesio, talco, c.s.

Cada ml. de Inyectable contiene:

Fluconazol 2,0 mg

Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyección c.s.

**Acción Terapéutica**

Antimicótico de uso sistémico –derivado triazólico- (según ATC JO2A C)

**Indicaciones**

El tratamiento puede comenzarse antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio, sin embargo cuando estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ser ajustada de acuerdo a los mismos.

- a) Candidiasis genital (vulvovaginitis, balanitis)
- b) Candidiasis de las mucosas orofaríngea y esofágica
- c) Criptococosis (meningitis o infección de otros parénquimas)
- d) Candidiasis sistémica ( candidemia, candidiasis diseminada y candidiasis invasiva), incluyendo infecciones del peritoneo, aparato urinario y aparato respiratorio.
- e) Prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos en riesgo como consecuencia de la neutropenia producto de haber recibido radio o quimioterapia (incluyendo pacientes con trasplantes de médula ósea).
- f) Dermatomicosis (tinea pedis, corporis, cruris, versicolor e infección dérmica por Candida).

**Acción farmacológica**

El fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la alfa dimetilación del citocromo P450 fungico. La pérdida de los esteroides normales junto con la acumulación de esteroides alfa metilados serían los responsables de la actividad fungistática del fluconazol.

**Farmacocinética**

Las propiedades farmacocinéticas del fluconazol son similares luego de una

Ch



Nancy Ruiz  
Directora Técnica  
M.P. 9859  
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



administración oral y una administración endovenosa. El fluconazol es bien absorbido luego de una administración oral. En voluntarios normales, la biodisponibilidad para una administración oral de fluconazol es mayor al 90% de los niveles obtenidos después de una administración endovenosa.

Las concentraciones plasmáticas, en voluntarios (metabolizadores rápidos), se produce entre 1-2 horas, con una vida media de eliminación de 30 hs, luego de una administración oral. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

Luego de la administración de fluconazol en dosis única o dosis múltiples durante más de 14 días, se logra una buena penetración por todos los fluidos corporales.

La eliminación del fluconazol se realiza principalmente por excreción renal, aproximadamente el 80% de la droga administrada aparece inalterada en la orina, y aproximadamente el 11% es eliminada como metabolitos en la orina.

La farmacocinética del fluconazol está afectada por una reducción en la función renal. Existe una relación inversa entre la vida media de eliminación y el clearance de creatinina. La dosis de fluconazol debe ser reducida en pacientes con daño renal. (ver Posología).

### **Contraindicaciones**

Contraindicado en pacientes sensibles a la droga y a los compuestos relacionados con el Fluconazol y durante el embarazo y la lactancia.

Está contraindicado la administración de cisapride a pacientes que reciban fluconazol. Se ha informado en pacientes recibiendo fluconazol 200 mg/ día y cisapride 20 mg cuatro veces al día, de alteraciones cardíacas, incluyendo "torsade de pointes". (Ver Interacciones).

### **Advertencias**

Se ha asociado el uso de dicha droga con la aparición de escasos casos de toxicidad hepática severa, los cuales en algunos casos ha sido reversible con la suspensión de la misma. Aquellos pacientes que, durante el tratamiento, manifiesten alteraciones en el hepatograma deberán ser monitoreados debido a la posibilidad de desarrollar una injuria hepática de mayor severidad. Pacientes que desarrollen rash durante el tratamiento deberán ser monitoreados de cerca y en caso que la patología progrese se deberá proceder a su suspensión.

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

### **Precauciones**

**Embarazo y lactancia:** no se recomienda su uso durante dicho período.

**Uso en pediatría:** En estudios realizados, el fluconazol demostró ser efectivo en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea en niños de 6 meses a 13 años de edad.

El empleo de fluconazol en niños con meningitis criptocócica, candidiasis esofágica o candidiasis sistémica, se basa en la eficacia demostrada para dichas patologías en adultos y por el resultado de algunos estudios clínicos pediátricos no comparativos. Además estudios farmacocinéticos en niños han establecido una proporcionalidad de dosis entre niños y adultos (Ver Posología).

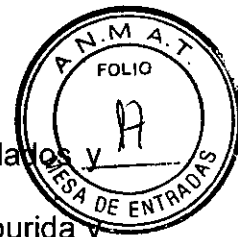
### **Interacciones medicamentosas:**

•Anticoagulantes cumarínicos y warfarínicos: se ha comprobado un aumento del tiempo de protrombina, por lo que se recomienda un cuidadoso control del mismo.

•Hidroclorotiazida: puede aumentar la concentración plasmática de Fluconazol en un 40%; esto debe tenerse en cuenta para su dosificación.

•Fenitoína: puede incrementar los niveles de fenitoína a un grado significativo, por lo que

Ch



cuando se administran ambas drogas, los niveles de fenitoína deben ser controlados y ajustados para mantener los niveles terapéuticos.

·Hipoglucemiantes orales: el fluconazol reduce el metabolismo de tolbutamida, gliburida y glipizida, incrementándose la concentración plasmática de estos agentes, la administración simultánea con sulfonilureas orales, prolonga la vida media plasmática de éstas. No debe descartarse la posibilidad de un episodio de hipoglucemia en pacientes diabéticos, cuando se administran en forma conjunta ambas drogas (Fluconazol y sulfonilureas), debiéndose controlar cuidadosamente la glucemia y si es necesario ajustar la dosis de sulfonilurea.

·Rifampicina : aumenta el metabolismo del Fluconazol, debiéndose considerar por lo tanto el aumento de la dosis del mismo.

·Ciclosporina en pacientes que reciben Fluconazol, se recomienda el chequeo de la concentración plasmática ya que en un caso de trasplante renal, se comprobó un aumento de la concentración de ciclosporina, y en otro caso de trasplante de médula ósea, una disminución de la concentración.

·Teofilina: el fluconazol incrementa las concentraciones plasmáticas de teofilina, los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad con teofilina deben ser observados mientras estén recibiendo Fluconazol y modificar la terapia si se presentan signos de toxicidad.

·Terfenadina: el uso concomitante con fluconazol en dosis de 400 mg o mayores está contraindicado, se incrementan significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina, observándose la aparición de serias arritmias cardíacas, secundarias a la prolongación del intervalo QTc. La coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg/ día con terfenadina debería ser monitoreada.

·Cisapride: se han informado casos de alteraciones cardíacas, incluyendo "torsade de pointes". (Ver Contraindicaciones).

·Astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450, puede asociarse a la elevación de la concentración plasmática de dichas drogas. Al carecer de informes definitivos, se deberá tener precaución en la coadministración del fluconazol y astemizol.

·Rifabutina: hay informes de pacientes que desarrollaron uveítis Deberá controlarse cuidadosamente a dichos pacientes.

·Tacrolimus: hay informes de pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad cuando se coadministró fluconazol y deberá controlarse cuidadosamente a dichos pacientes.

·Etinilestradiol y levonorgestrel (presentes en los anticonceptivos orales), el fluconazol produce un aumento de los niveles plasmáticos de etinilestradiol y levonorgestrel; a pesar de ello en algunos pacientes se observó disminuciones superiores a 47% y 33% de los niveles plasmáticos de etinilestradiol y levonorgestrel. La información actual disponible indicaría que dicha disminución correspondería a una variación al azar. Mientras existe evidencia que el fluconazol puede inhibir el metabolismo del etinilestradiol y levonorgestrel, no existe evidencia que el fluconazol sea inductor del metabolismo de dichas drogas.

·Zidovudina, luego de la administración del fluconazol, en 13 voluntarios con SIDA, quienes estaban con una dosis estable de zidovudina de al menos dos semanas. La relación entre el metabolito GZDV y la droga inalterada (zidovudina), disminuyó notablemente luego de la administración de fluconazol.

Los estudios de interacción con otras drogas diferentes a las mencionadas anteriormente, no se han llevado a cabo, pero se debe tener en cuenta que dicha interacción podría ocurrir.

### **Posología y forma de administración**

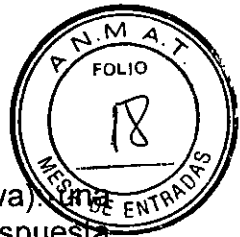
La terapéutica debe estar basada en el tipo y la severidad de la infección fúngica.



Nancy Ruiz  
Directora Técnica  
M.P. 9889  
VANNEER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

G



### Adultos:

-Candidiasis sistémica (candidemia, candidiasis diseminada y candidiasis invasiva). Una dosis de 400 mg/día en la primera dosis, seguido por 200 mg. diarios. Según la respuesta clínica del paciente, esta dosis puede ser incrementada a 400 mg./día.

-Candidiasis orofaríngeas: 50 mg./día en una sola toma durante 7 a 14 días. En candidiasis atrófica oral (incluidos los casos de prótesis dental), la dosis normal es de 50 mg./día durante 14 días, en conjunto con medidas antisépticas locales en la prótesis. En casos inmunitarios severos el tratamiento puede prolongarse por períodos mayores. En la prevención de la recaída de la candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de que el paciente recibe un curso de terapia primaria, Fluconazol puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.

- Para el tratamiento de la candidiasis vaginal deben administrarse 150 mg de Fluconazol como dosis oral única. Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg 1 vez por mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada pero los rangos van de 4 a 12 meses.

- Para dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Cándida, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana o 50 mg 1 vez por día. La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas. Para tinea versicolor la dosis recomendada es de 300 mg una vez por semana durante 2 semanas.

-Infecciones candidiásicas en mucosas, **excepto candidiasis genital**, por ej. candiduria, esofagitis, candidiasis mucocutánea : la dosis normal efectiva es de 50 mg./día durante 14 a 30 días. En casos difíciles la dosis puede ser aumentada a 100 mg./día. En candidiasis genital una dosis única de 150 mg.

-Infecciones criptocócicas de las meninges, e infecciones de otros parénquimas: 1 dosis de 400 mg. el primer día y luego 200 mg./día en una sola toma durante 6 a 8 semanas. De acuerdo a la respuesta clínica, aumentar a 400 mg./día. En los casos de pacientes HIV positivos como prevención de la recaída de una meningitis criptocócica puede ser administrada indefinidamente una dosis diaria de 100-200 mg.

-Prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos, en riesgo, como consecuencia de la neutropenia producto de haber recibido radio o quimioterapia (incluyendo pacientes con trasplante de médula ósea) : en pacientes neutropénicos que hayan recibido tratamiento quimioterápico o radioterápico, la dosis recomendada oscila entre 50 y 400 mg./ día dependiendo en el riesgo potencial que el paciente posea de padecer una enfermedad de origen micótico. En pacientes con trasplante de médula ósea, se recomienda una dosis inicial de 400 mg/día. El tratamiento debería empezarse algunos días antes que se produzca la neutropenia; debiendo continuar hasta 7 días posteriores al ascenso de neutrófilos por encima de un valor de 1000 células por mm<sup>3</sup>.

-Dermatomicosis: la dosis diaria recomendada es de 50 mg. La duración del tratamiento es de 2-4 semanas aproximadamente, excepto en el caso de la tinea pedis donde se recomienda una duración de hasta 6 semanas – no debiendo sobrepasar ese tiempo-.

### Niños:

El siguiente esquema provee información de equivalencia de dosis entre pacientes pediátricos y adultos:

Pacientes Pediátricos	Adultos
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg



Nancy Ruiz  
Directora Técnica  
M.P. 9890  
VANNIER S.B.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

ff



12 mg/kg	400 mg
----------	--------

Basado en la prolongada vida media que se observa en recién nacidos prematuros (edad gestacional entre 26-29 semanas), estos niños en las primeras dos semanas de vida, deberían recibir la misma dosis (mg/kg) que otros niños, pero administrada cada 72 hs.. Luego de las dos primeras semanas, estos niños deben ser medicados una vez al día.

No hay información farmacocinética disponible en niños nacidos a término.

-Candidiasis orofaríngea: la dosis recomendada es de 6 mg/kg en el 1er.día, seguido por 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento debe ser administrado al menos durante 2 semanas, para disminuir la probabilidad de recaídas.

-Candidiasis esofágica: la dosis recomendada es de 6 mg/kg en el 1er.día, seguido por 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento se debe continuar durante tres semanas como mínimo y durante al menos dos semanas luego de la desaparición de los síntomas.

-Candidiasis sistémica: se utilizaron dosis diarias de fluconazol de 6-12 mg/kg/día en estudios en un número reducido de niños.

-Meningitis criptocócica: la dosis recomendada es de 12 mg/kg en el 1er. día seguido por 6 mg/kg una vez al día. La duración recomendada para el tratamiento inicial es de 10-12 semanas después que los cultivos del líquido cefalorraquídeo dan negativos.

Para evitar las recaídas en niños con meningitis criptocócica con SIDA, la dosis recomendada de fluconazol es de 6 mg/kg una vez al día.

No se recomienda el uso de Fluconazol en pacientes menores de 16 años; sin embargo, si el médico considera imprescindible su administración a niños de 1 año o mayores sin insuficiencia renal, pueden recomendarse las siguientes dosis: 1-2 mg./kg./día para las candidiasis superficiales y 3-6 mg./kg./día para candidiasis criptocócicas sistémicas. Para niños de 5-15 años, pueden administrarse dosis mayores en casos de infecciones muy severas.

#### Ancianos:

Si no hay insuficiencia renal, prescribir las dosis normales recomendadas.

En los casos con insuficiencia renal, administrar las dosis que a continuación se detallan:

#### Pacientes con insuficiencia renal:

En dosis única no es necesario ningún ajuste.

En pacientes con daño renal que han recibido dosis múltiples de fluconazol, se debe administrar una dosis de carga inicial de 50-400 mg. Luego de dicha dosis de carga, la dosis diaria se debe basar en la siguiente tabla:

Clearence de creatinina (ml/min)	% de dosis recomendada
>50	100
<50 (sin diálisis)	50
Pacientes que reciben diálisis regularmente	100 (luego de cada diálisis)

Uso Intravenoso: Se aconseja la dilución de 1 ampolla de 100 ml en 100 ml. de solución fisiológica, logrando una concentración de 1 mg./ml.

La administración intravenosa debe hacerse a un máximo de 200 mg./ hora dados en aplicación continuada. Cuando se pasa de I.V. a la oral o viceversa, no es necesario cambiar la dosis diaria.

Un frasco ampolla de 100 ml, contiene solución salina al 0,9% con 200 mg. de droga (Fluconazol); significa que por cada 100 ml. de solución hay 15 mmoles de Na<sup>+</sup> y 15 de Cl<sup>-</sup>.

CF



### **Reacciones adversas**

Si bien el FLUCONAZOL VANNIER es bien tolerado en dosis de hasta 400 mg., puede producir: náuseas, diarrea, dolor abdominal, flatulencia. Además de los efectos gastrointestinales puede producir rash, pero muy raramente reacciones exfoliativas en mucosa o en la piel. Igual que otros azoles, en raras ocasiones se ha reportado anafilaxis. Candidiasis genital: pacientes recibiendo una dosis única de fluconazol de 150 mg, se observó: cefalea, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, temblores y alteración del gusto.

Pacientes que recibieron múltiples dosis para otras infecciones: (las reacciones adversas fueron informadas más frecuentemente en pacientes con SIDA).

Náuseas, cefaleas, rash cutáneo, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Hepatobiliares: elevación de las transaminasas, hepatitis, colestasis, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, ictericia, toxicidad hepática, (elevación de las transaminasas, FAL, TGO, TGP y bilirrubina), la elevación de las transaminasas fue mayor en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y algunos de los siguientes fármacos: rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico y sulfonilureas y también en pacientes con SIDA u otras enfermedades malignas.

Inmunológicas: en muy pocos casos se informó anafilaxia.

Sistema Nervios Central: mareos y convulsiones.

Dermatológicas: reacciones exfoliativas de la piel, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.

Hematológicas: leucopenia (neutropenia y agranulocitosis), trombocitopenia.

Metabólicos: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia.

Niños: en estudios realizados en pacientes pediátricos desde 1 día hasta 17 años de edad, las reacciones adversas más comúnmente observadas fueron: vómitos (5%), dolor abdominal (3%), náuseas (2%), diarrea (2%) y elevación de transaminasas y de fosfatasa alcalina.

### **Sobredosificación**

En caso de sobredosis, es adecuado el tratamiento sintomático (con lavaje gástrico incluido si es necesario). El Fluconazol se excreta principalmente en la orina como droga sin metabolizar. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en un 50% aproximadamente.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962- 6666 / 2247.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 658- 7777.

### **Presentaciones:**

FLUCONAZOL VANNIER (50-100 mg): envases conteniendo 7, 14 y 28, 500 y 1000 comprimidos, los dos últimos para uso hospitalario.

FLUCONAZOL VANNIER (150 mg – 200 mg): envases conteniendo 1, 2, 4, 14, 500 y 1000 comprimidos, los dos últimos para uso hospitalario.

FLUCONAZOL VANNIER INYECTABLE: Envases conteniendo 1, 50 y 100 frascos ampolla de 100 ml, los dos últimos para uso hospitalario.

**Conservación:** Comprimidos: conservar por debajo de los 30 °C  
Inyectable : conservar entre 5 y 30 °C, no congelar.

4



2561



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Dirección Técnica:** Nancy Ruiz - Farmacéutica.

**Elaborado por:** Laboratorio Vannier S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.


**Planta Industrial y Administración:** Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°: 42851**

Fecha de última revisión: Mar-13

  
  
Nancy Ruiz  
Directora Técnica  
M.P. 9859  
VANNIER s.a.  
Laboratorio de Especialidades Medicinales

CA