



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4546

BUENOS AIRES, 02 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009564-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FLUCOGINKAN / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 50.592.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9
4



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

4546

Que a fojas 125 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FLUCOGINKAN / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 50.592 y Disposición N° 7270/02, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 32 a 47 y 95 a 124.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7270/02 los prospectos autorizados por las fojas 32 a 47, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

A)

Gt



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4546

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.592 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009564-12-2

DISPOSICION N°

js

4546

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

U



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4546**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.592 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FLUCOGINKAN / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7270/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001805-02-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7270/02.-	Prospectos de fs. 32 a 47 y 95 a 124, corresponde desglosar de fs. 32 a 47.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.592 en

Handwritten marks: a circle and the number 4.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

la Ciudad de Buenos Aires, a los días **02 AGO 2012**, del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009564-12-2

DISPOSICIÓN Nº

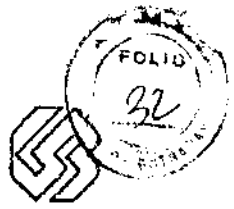
js

4546

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

G
A

4546



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

FLUCOGINKAN 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg

FLUCONAZOL

Comprimidos ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido ranurado de FLUCOGINKAN 50 mg contiene:

Fluconazol	50,0 mg
Excipientes:	
Aerosil 200	5,0 mg
Almidón de maíz	85,0 mg
Povidona	20,0 mg
Ac-Di-Sol	10,0 mg
Talco	5,0 mg
Estearato de Magnesio	5,0 mg

Cada comprimido ranurado de FLUCOGINKAN 100 mg contiene:

Fluconazol	100,0 mg
Excipientes:	
Aerosil 200	10,0 mg
Almidón de maíz	170,0 mg
Povidona	40,0 mg
Ac-Di-Sol	20,0 mg
Talco	10,0 mg
Estearato de Magnesio	10,0 mg

Cada comprimido ranurado de FLUCOGINKAN contiene:

Fluconazol	150,0 mg
Excipientes:	
Cellactose 80	554,4 mg
Laca alumínica rojo allura	3,6 mg
Croscarmelosa sódica	27,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg

Cada comprimido ranurado de FLUCOGINKAN 200 mg contiene:

Fluconazol	200,0 mg
Excipientes:	
Aerosil 200	20,0 mg

GH


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VALLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.A. 14.478

4546



BALIARDA S.A.

Almidón de maíz	340,0 mg
Povidona	80,0 mg
Ac-Di-Sol	40,0 mg
Talco	20,0 mg
Estearato de Magnesio	20,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antifúngico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

El fluconazol pertenece a la familia de agentes antifúngicos triazólicos; es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides en los hongos.

El fluconazol actúa específicamente sobre las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P450.

Espectro de actividad: el fluconazol exhibe actividad in vitro contra *Cryptococcus neoformans* y *Cándida spp.*

Al igual que otros agentes antifúngicos del tipo azoles, la mayoría de los hongos muestran una sensibilidad a fluconazol mayor in vivo que in vitro. Fluconazol administrado por vía oral y/o intravenosa es activo en una variedad de modelos animales de infección fúngica utilizando cepas de hongos estándar de laboratorio. La eficacia in vivo de fluconazol ha sido demostrada en micosis oportunistas tales como:

Infección por *Cándida spp.*, inclusive la candidiasis sistémica en animales inmunodeprimidos; por *Cryptococcus neoformans*, inclusive las infecciones intracraneanas; por *Microsporum spp.* y por *Trichophyton spp.*

El fluconazol también ha demostrado ser activo en modelos animales de micosis endémicas por *Blastomyces dermatidis* y por *Coccidioides immitis*, incluso las infecciones intracraneanas, y por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunodeprimidos.

Existen reportes de superinfección con especies de *Cándida* distintas de la *Cándida albicans*, que son frecuentemente no susceptibles a fluconazol (ej. *Cándida krusei*).


FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa. Fluconazol es bien absorbido tras la administración oral. En sujetos sanos, la biodisponibilidad oral de fluconazol fue superior al 90 % de la alcanzada por la vía intravenosa.

La concentración plasmática pico (C_{max}) en voluntarios sanos en ayuno se alcanzó luego de 1-2 horas y la vida media de eliminación plasmática terminal fue de aproximadamente 30 horas (rango = 20 - 50 horas) luego de la administración oral.

Luego de la administración de dosis orales en el rango de 50-400 mg, la concentración plasmática y el AUC son proporcionales a la dosis.


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N.º 14.478

CK

4546



BALIARDA S.A.

La ingesta simultánea con alimentos no influye en la absorción de fluconazol.

La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 5-10 días luego de la administración de una dosis oral de 50-400 mg una vez al día. La administración de dosis de carga (en el día 1) equivalente a dos dosis diarias usuales resulta en concentraciones cercanas al estado estacionario al segundo día. El volumen de distribución aparente de fluconazol se aproxima al del fluido corporal total (0,8 l/kg). La unión a proteínas es baja (11 - 12 %). Luego de dosis orales múltiples o únicas durante un período de hasta 14 días, el fluconazol penetra dentro de todos los fluidos corporales independientemente de la dosis, vía de administración o duración del tratamiento. Las concentraciones de fluconazol en la saliva y en el esputo son similares a las plasmáticas.

En caso de meningitis micótica, la concentración de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo alcanza el 80 % de la concentración plasmática

Una dosis oral única de 150 mg de fluconazol administrada a 27 pacientes penetró en el tejido vaginal, alcanzando relaciones tejido: plasma de 0,94 - 1,14 durante las primeras 48 horas siguientes a la administración.

En la capa córnea, en la epidermis y en las glándulas sudoríparas, el fluconazol alcanza niveles que superan las concentraciones séricas. Atraviesa la barrera placentaria y es eliminado en la leche materna.

El fluconazol es eliminado principalmente por vía renal; aproximadamente el 80 % de la dosis aparece sin cambios en la orina. Alrededor del 11 % de la dosis es excretada en la orina como metabolitos. El clearance de fluconazol es proporcional al clearance de creatinina.

El fluconazol no modifica la concentración de testosterona en el hombre ni la de hormonas esteroideas en la mujer en edad fértil.

Farmacocinética en poblaciones particulares:

- Insuficiencia renal: una reducción de la función renal puede influenciar considerablemente la farmacocinética de fluconazol. Existe una relación inversa entre la vida media de eliminación de la sustancia y el clearance de creatinina. En ciertos casos de insuficiencia renal, puede ser necesario una reducción de la dosis de fluconazol (Véase **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).


- Hemodiálisis: una hemodiálisis de 3 horas reduce la concentración plasmática de fluconazol en promedio en un 50 %

- Pacientes pediátricos: la vida media de eliminación es más corta en los niños (alrededor de 20 horas) que en los adultos (alrededor de 30 horas).

El volumen de distribución es más elevado en los niños que en los adultos; 950 ml / kg en niños de 6 meses de edad promedio y de 880 ml/kg en niños de 10 años de edad.

- Neonatos: en los recién nacidos, la eliminación de fluconazol es lenta. Durante las dos primeras semanas de vida, la vida media de eliminación es considerablemente más prolongada que en los adultos: 74 horas en


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VIALA
COORDINADOR TÉCNICO
N.º 14.673

4546



BALIARDA S.A.

el primer día, 53 horas luego de una semana y 47 horas luego de 2 semanas. El volumen de distribución es de alrededor de 1200 mg/kg en los recién nacidos.

INDICACIONES

- Candidiasis orofaríngea y esofágica, y candidiasis bucales atróficas crónicas (ej. pacientes portadores de prótesis dentarias),
- Candidiasis vaginal aguda o recidivante. Candidiasis del tracto urinario.
- Micosis cutáneas, tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, infecciones cutáneas debido a *Cándida*, pitiriasis versicolor. Onicomycosis
- Candidiasis sistémica, incluidas las candidiasis diseminadas y profundas (candidemia, peritonitis).
- Prevención de infecciones por *Cándida* en pacientes con enfermedades malignas, o los sometidos a trasplante de médula ósea, predispuestos a este tipo de infección debido a un tratamiento quimioterápico citotóxico o a una radioterapia.

En otros tipos de inmunosupresión (trasplante de órganos, hemopatías), la utilización de fluconazol, en comparación con anfotericina B, no ha sido bien estudiada.

- Meningitis criptocócica y prevención de recidivas de esta enfermedad en pacientes con SIDA.
- Posibilidades de empleo (aún no confirmados por estudios comparativos):

Otras Criptococosis (por ej. pulmonar o cutánea).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

- *Candidiasis orofaríngea:*

La dosis recomendada es de 200 mg el primer día, seguida de 100 mg una vez al día.

La candidiasis orofaríngea generalmente se resuelve en unos pocos días, pero el tratamiento debe ser continuado durante 2 semanas para disminuir la probabilidad de recaídas.

Para la candidiasis oral atrófica asociada al uso de dentadura postiza, la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días.

- *Candidiasis esofágica:*

La dosis recomendada es de 200 mg el primer día seguida de 100 mg una vez al día. Se pueden utilizar dosis de hasta 400 mg/día según criterio médico. El tratamiento debe prolongarse durante un mínimo de 3 semanas, y por lo menos dos semanas más luego de la remisión de los síntomas.

- *Candidiasis vaginal:*

La dosis recomendada de fluconazol es de 150 mg en una dosis única. Para evitar la reinfección es aconsejable el tratamiento concomitante de la pareja con igual dosis de 150 mg en una única toma.

Posología alternativa a dosis múltiple: el primer día de tratamiento administrar una dosis de carga igual a dos veces la dosis diaria recomendada, con el fin de obtener concentraciones plasmáticas cercanas al estado estacionario al segundo día de tratamiento.

Dra. Estela Ferreyra

DANIEL V. CALZA
CO-INVESTIGADOR TÉCNICO
M.N. 14.673

4 5 4 6



BALIARDA S.A.



El tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los test de laboratorio indiquen que la infección fúngica ha desaparecido. Un período de tratamiento inadecuado puede llevar a la recurrencia de la infección. Pacientes con HIV y meningitis criptocócica o candidiasis vaginal recurrente usualmente requieren un tratamiento de mantenimiento para prevenir una recaída.

- Infección del tracto urinario y peritonitis:

Se recomiendan dosis diarias entre 50 y 200 mg.

- Candidiasis sistémica:

Para el tratamiento de candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada, y neumonía no se ha establecido la dosis terapéutica óptima, ni la duración de la terapia. En estudios abiertos con un número limitado de pacientes se han utilizado dosis de hasta 400 mg diarios. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica.

- Micosis cutáneas:

Se recomienda administrar una dosis semanal de 150 mg o una dosis diaria de 50 mg. La duración habitual del tratamiento es de 2 – 4 semanas, pudiendo extenderse a 6 semanas en caso de tinea pedis. En pitiriasis versicolor, la dosis recomendada es de 300 mg una vez a la semana durante 2 semanas. Una tercera dosis de 300 mg puede ser necesaria en ciertos pacientes, en otros, por el contrario, una dosis única de 300-400 mg puede ser suficiente. Otro esquema posológico que se puede considerar es una dosis diaria de 50 mg durante 2-4 semanas.

- Profilaxis de infección por Cándida:

En pacientes con trasplante de médula ósea, la dosis diaria recomendada para la prevención de candidiasis es de 400 mg una vez al día.

En pacientes neutropénicos luego de una quimioterapia o radioterapia, se recomienda administrar una dosis de 50 mg de fluconazol en una administración diaria, mientras el paciente esté expuesto a un riesgo de infección fúngica. La administración de fluconazol debe comenzar varios días antes del comienzo de la neutropenia y se debe proseguir durante 7 días luego que el número de neutrófilos alcanzó las 1000 células por mm³.

En pacientes bajo tratamiento quimioterápico y que presenten una neutropenia no severa, una dosis de 400 mg de fluconazol administrado una vez a la semana es eficaz para reducir la frecuencia de candidiasis orofaríngea.

- Meningitis criptocócica:

La dosis recomendada para el tratamiento de la meningitis aguda criptocócica es de 400 mg el primer día, seguida de 200 mg – 400 mg una vez al día, según criterio médico.

La duración del tratamiento para la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas luego de la negativización del cultivo del líquido cefalorraquídeo.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VELLALÓN
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.479

4546



BALIARDA S.A.

La dosis recomendada de fluconazol para la prevención de las recaídas de la meningitis criptocócica en pacientes con HIV es de 200 mg diarios.

Niños:

- Candidiasis orofaríngea:

La dosis recomendada en niños es de 6 mg/kg el primer día, seguida de 3 mg/kg una vez al día. La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas para evitar la recurrencia de la infección.

- Candidiasis esofágica:

Se recomienda una dosis de 6 mg/kg el primer día, seguida de 3 mg/kg una vez al día. Se pueden utilizar dosis de hasta 12 mg/kg/día según criterio médico.

La duración de la terapia debe ser de un mínimo de tres semanas, y por lo menos dos semanas más luego de la remisión de los síntomas.

- Candidiasis sistémica:

Para el tratamiento de la candidemia y de infección diseminada por *Cándida* la dosis diaria recomendada es de 6-12 mg/kg según la severidad de la infección.

- Meningitis criptocócica:

Para el tratamiento de la meningitis criptocócica aguda, la dosis recomendada es de 12 mg/kg el primer día seguido por 6 – 12 mg/kg una vez al día, según criterio médico. La duración recomendada del tratamiento para la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas luego que el cultivo de líquido cefalorraquídeo se hubiera negativizado. Para la prevención de las recaídas de la meningitis criptocócica en niños con SIDA, la dosis recomendada es de 6 mg/kg una vez al día.

- Profilaxis de la candidiasis: para la prevención de una candidiasis en pacientes inmunodeprimidos, particularmente en aquellos con riesgo de neutropenia debido a quimioterapia o radioterapia, la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día.

Neonatos:

En las primeras dos semanas de vida, deben recibir la misma dosis (mg/kg) que un niño mayor, pero administrada cada 72 horas. Luego de las primeras dos semanas, estos niños deben recibir la misma dosis cada 48 hs.

Pacientes geriátricos:

Si no hay evidencia de deterioro de la función renal, se adoptarán las recomendaciones posológicas normales de adultos.

Insuficiencia renal:

En caso de tratamiento de dosis única, no es necesario realizar ajustes posológicos. En el tratamiento de dosis múltiple se debe administrar una carga inicial de 50 a 400 mg. En adelante, la dosis diaria (de acuerdo a las indicaciones) debe ser establecida según la siguiente tabla:


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VIALA
COORDINADOR TÉCNICO
C.I. 14.473

4546



BALIARDA S.A.

Clearance de creatinina (ml/minuto)	% de dosis recomendada
> 50	100
11-50	50
Pacientes en hemodiálisis periódica	Una dosis recomendada después de cada diálisis

Puede ser necesario realizar ajustes posteriores dependiendo de la condición clínica.

Cuando sólo se cuenta con la creatinina sérica como medida de la función renal, el clearance de creatinina en los adultos deberá estimarse en base a la siguiente fórmula:

Hombres: $\frac{\text{Peso (Kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}}$

72 x creatinina sérica (mg/100 ml)

Mujeres: 0,85 x el valor anterior

Aunque la farmacocinética del fluconazol no se ha establecido en niños con insuficiencia renal, la reducción de dosis debe ser paralela a la recomendada en adultos.

Se puede usar la siguiente fórmula para estimar el clearance de creatinina en niños:

$K \times \frac{\text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/100 ml)}}$

Siendo:

$K = 0,55$ para niños mayores de 1 año y $0,45$ para lactantes.

Fluconazol puede administrarse con o lejos de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y a antifúngicos azólicos emparentados.

Embarazo. Lactancia.

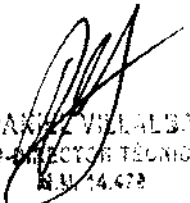
La administración concomitante de fluconazol con terfenadina y con otros fármacos que prolongan el intervalo QT y que son metabolizados por la vía CYP3A4 como cisaprida, astemizol, pimozida y quinidina; se encuentra contraindicada. (Véase *Interacciones medicamentosas*).

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad: en raros casos el tratamiento con fluconazol se ha asociado con toxicidad hepática, principalmente en pacientes con severa patología de base (particularmente SIDA y tumores malignos). En los casos de hepatotoxicidad vinculada a fluconazol, no se ha encontrado una relación manifiesta con la dosis total diaria, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad por fluconazol generalmente revirtió con la supresión del tratamiento.

Durante el tratamiento con fluconazol se deberá controlar regularmente la función hepática. Los pacientes que durante el tratamiento con fluconazol presentan alteraciones en las pruebas de función hepática deberán ser controlados periódicamente a fin de determinar la aparición de lesiones hepáticas más severas. En caso


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DAXIL VELLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
R.M. 14.673

de aparición de signos y síntomas clínicos indicativos de enfermedad hepática que puedan ser atribuibles a fluconazol, deberá suspenderse su administración.

Anafilaxia: se han comunicado muy raros casos de anafilaxia.

Reacciones dermatológicas: en raros casos se han presentado dermatitis exfoliativas durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA son más propensos a padecer reacciones cutáneas graves. En caso de aparición de un exantema que pueda asociarse al tratamiento con fluconazol en pacientes tratados por una infección fúngica superficial, se deberá suspender la droga. En caso de aparición de exantema en pacientes con infección fúngica sistémica, se deberá vigilar estrictamente al paciente y se suspenderá el tratamiento con fluconazol en caso de erupción vesicular o de eritema exudativo multiforme.

Riesgo de fototoxicidad: en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400 – 800 mg/día, se ha reportado un patrón común de anomalías congénitas.

PRECAUCIONES

Generales:

Algunos azoles, incluido el fluconazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Reportes post-comercialización informaron casos aislados de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes en pacientes que recibieron fluconazol. La mayoría de estos informes incluyeron pacientes con múltiples factores de riesgo tales como enfermedad cardíaca estructural, anomalías electrolíticas y medicaciones concomitantes, que se cree resultaron contributivas. Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con esta condición pro-aritmica potencial.

La administración concomitante de fluconazol y eritromicina, debe ser evitada debido a que puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y la consecuente muerte súbita cardíaca.

Fluconazol es un potente inhibidor de CYP2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. Los pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos de estrecho margen terapéutico, que sean metabolizados por estas vías, deben ser controlados.

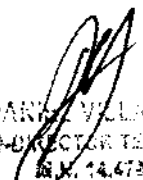
Infección fúngica vaginal: la conveniencia y eficacia del régimen de una dosis oral única de fluconazol para el tratamiento de la infección fúngica vaginal debe ser sopesado contra la incidencia de reacciones adversas relacionadas con fluconazol (26 %) que supera significativamente la de otros agentes intravaginales (16 %).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. (Véase **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION – Insuficiencia renal**).

Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados del uso de fluconazol en mujeres embarazadas. Los datos disponibles no sugieren aumento del riesgo de anomalías congénitas luego de la administración de


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada
DANIEL VILLARADO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.472

una dosis única de 150 mg. Si se requiere la administración de fluconazol durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca de los posibles riesgos para el feto. (Véase **ADVERTENCIAS**).

Lactancia: fluconazol se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las concentraciones plasmáticas maternas. Se debe tener precaución cuando se administra fluconazol a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico: la eficacia de fluconazol no ha sido establecida en niños menores de 6 meses de edad.

Ancianos: los ensayos clínicos controlados de fluconazol no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para evaluar si los pacientes geriátricos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes en cada indicación. Fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que los pacientes ancianos son más propensos a padecer disfunción renal, se debe considerar ajustar la dosis según el clearance de creatinina.

Interacciones medicamentosas:

El efecto inhibitorio de fluconazol sobre CYP2C9 y CYP3A4, puede causar un aumento de la concentración plasmática de otros fármacos que sean metabolizados por las vías anteriormente mencionadas, cuando se administran concomitantemente con fluconazol, por lo que los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. El efecto de esta inhibición persiste 4 – 5 días luego de suspender el tratamiento, debido a la prolongada vida media del fluconazol.

Se han reportado casos de interacciones significativas con los siguientes fármacos:

Hipoglucemiantes orales: el empleo conjunto de fluconazol con hipoglucemiantes orales puede precipitar una hipoglucemia severa. El fluconazol reduce el metabolismo de la tolbutamida, la gliburida y la glipizida, y aumenta la concentración plasmática de estos fármacos. Cuando se emplee fluconazol junto con sulfonilureas orales, la glucemia deberá ser cuidadosamente monitoreada y la dosis de sulfonilureas deberá ser ajustada.

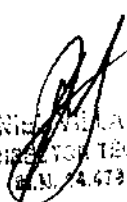
Anticoagulantes tipo cumarínicos: el tiempo de protrombina puede aumentar en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con anticoagulantes cumarínicos. En reportes post-comercialización, se observó que al igual que con otros antifúngicos azólicos, pueden existir casos de hemorragia (epistaxis, moretones, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena) asociados con el aumento del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con warfarina. Se recomienda un cuidadoso monitoreo del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol y anticoagulantes cumarínicos. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de warfarina.

Fenitoína: el fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de la fenitoína. Se recomienda el monitoreo de las concentraciones de fenitoína cuando el paciente recibe ambas drogas concomitantemente.

Ciclosporina: el fluconazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con o sin insuficiencia renal. Se recomienda el monitoreo de las concentraciones de ciclosporina y de la creatinina sérica en pacientes que reciban simultáneamente fluconazol.



Dra. Estela Ferreyra



DANIELA MALGA
CO-ORDINADORA TÉCNICA
C.I.N. 14.473

4546



BALIARDA S.A.

Rifampicina: la rifampicina aumenta el metabolismo del fluconazol. Tras la administración concomitante de fluconazol y de rifampicina se ha observado una reducción del 25 % del ABC y del 20 % de la vida media de fluconazol. Puede ser necesario considerar un aumento de la dosis de fluconazol cuando se administre con rifampicina.

Teofilina: el fluconazol aumenta las concentraciones séricas de la teofilina. Se debe monitorear cuidadosamente la teofilina sérica en pacientes que estén recibiendo fluconazol y teofilina.

Los pacientes que reciban altas dosis de teofilina deberán ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento con fluconazol a fin de detectar cualquier signo de intoxicación por teofilina.

Terfenadina: se han reportado disrritmias cardíacas serias secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con antifúngicos azólicos concomitantemente con terfenadina. La co-administración de fluconazol y terfenadina debe ser monitoreada cuidadosamente. Se ha demostrado que fluconazol administrado en dosis de 400 mg/día o superiores aumenta los niveles plasmáticos de terfenadina cuando es administrado concomitantemente. El uso combinado de fluconazol, en dosis de 400 mg o superiores, con terfenadina está contraindicado.

Cisaprida: se reportaron efectos cardíacos, incluyendo torsade de pointes en pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y cisapride. El uso combinado de fluconazol con cisaprida está contraindicado.

Astemizol: la administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el clearance de astemizol, provocando aumento de la concentración plasmática, lo que puede conducir a una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada.

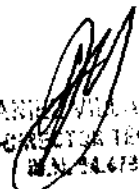
Rifabutina: se ha reportado uveítis en pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y rifabutina. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados durante la administración concomitante.

Voriconazol: se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y fluconazol. Se recomienda el monitoreo del paciente debido al riesgo de efectos adversos y/o toxicidad relacionada al uso de voriconazol cuando se administra con este fármaco dentro de las 24 horas posteriores a la última dosis de fluconazol.

Tacrolimus: la administración concomitante de fluconazol y tacrolimus puede conducir a una elevación de las concentraciones séricas de tacrolimus y consecuentemente provocar nefrotoxicidad. Se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes durante la administración concomitante.

Drogas que se metabolizan por el citocromo P450 / Midazolam: el fluconazol es un inhibidor del sistema enzimático citocromo P450, en particular de la isoenzima CYP2C y en menor medida, de CYP3A. Las benzodiazepinas son metabolizadas por el sistema citocromo P450. Cuando son administradas junto con fluconazol, se debe considerar una disminución de la dosis de benzodiazepinas y los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. La administración concomitante de midazolam y fluconazol produce importantes aumentos en las concentraciones de midazolam y en los efectos psicomotores. Fluconazol


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLAROSA
CO-ORDENADOR TÉCNICO
M.N. 44.673



produce un incremento en el ABC y Cmax de triazolam (dosis única) de un 50% y 32% respectivamente, además de un aumento en el tiempo de vida media de entre un 25-50% causado por la inhibición del metabolismo de triazolam.

Anticonceptivos orales: en estudios farmacocinéticos se observó que la administración concomitante de anticonceptivos orales combinados y dosis múltiples de fluconazol, aumenta el ABC de etinilestradiol y levonorgestrel, pero es poco probable que esa alteración tenga un efecto sobre la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Pimozida: la administración combinada de fluconazol con pimozida puede inhibir el metabolismo de pimozida, provocando un aumento de la concentración plasmática y causando una prolongación del intervalo QT; en raras ocasiones torsade de pointes. Por lo tanto, el uso combinado de fluconazol con pimozida está contraindicado.

Hidroclorotiazida: en un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, se constató que la administración concomitante de hidroclorotiazida (dosis múltiples) y de fluconazol produjo un aumento del 40 % en las concentraciones plasmáticas de fluconazol. Si bien en general no se requiere una adaptación posológica durante la administración simultánea de diuréticos con fluconazol, esta interacción debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal.

Alfentanilo: se ha observado una reducción en el clearance y en el volumen de distribución, así como una prolongación de la vida media de eliminación de alfentanilo luego del tratamiento concomitante con fluconazol, posiblemente por la inhibición de CYP3A. Puede requerirse un ajuste de la dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. De ser necesario, ajustar la dosis de amitriptilina y nortriptilina.

Anfotericina B: la administración concomitante de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados e inmunosuprimidos mostró un pequeño efecto aditivo antifúngico en infección sistémica por *C. albicans*, no se vio interacción en la infección intracraneal con *Cryptococco neoformans* ni antagonismo de ambos fármacos en infección sistémica por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Azitromicina: en un estudio abierto randomizado sobre 18 sujetos sanos, se evaluó el efecto de la administración de una dosis única de 1200 mg de azitromicina con 800 mg de fluconazol, ambos por vía oral. No hubo interacciones farmacocinéticas significativas entre fluconazol y azitromicina.

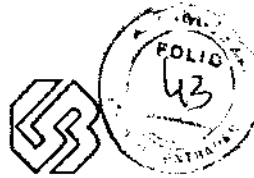
Carbamazepina: fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina. Se ha reportado un aumento de la concentración sérica de carbamazepina de un 30%. Existe riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina, por lo que puede requerirse un ajuste de la dosis en función a la concentración/efecto.

Bloqueantes de los canales de calcio: algunas dihidropiridinas antagonistas de canales de calcio (nifedipina, isradipina, amlodipina y felodipina) son metabolizados por el CYP3A4. Durante la administración conjunta con fluconazol puede darse un incremento de la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio por lo que se recomienda el monitoreo frecuente de las potenciales reacciones adversas.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VALLADA
COORDINADOR TÉCNICO
R.M. 14.473

4546



BALIARDA S.A.

Celecoxib: durante el tratamiento concomitante de fluconazol (200 mg/día) y celecoxib (200 mg), la Cmax y el ABC de celecoxib aumentó un 68% y 134%, respectivamente. Puede ser necesario reducir a la mitad la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.

Ciclofosfamida: la terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol produce un aumento en la bilirrubina y en la creatinina sérica. Puede utilizarse la terapia combinada si se consideran estos riesgos.

Fentanilo: se ha reportado un caso fatal atribuido a la interacción de fentanilo con fluconazol. En un estudio cruzado randomizado con 12 voluntarios sanos, se demostró que el fluconazol retrasa significativamente la eliminación de fentanilo. La elevada concentración de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria.

Halofantrina: fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido al efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina; y a través de CYP2C9, como fluvastatina. Si la terapia concomitante es necesaria, el paciente debe ser informado sobre los posibles síntomas de miopatía y rabdomiólisis. Se debe monitorear la creatinina quinasa, en caso de observar un marcado aumento de la misma o de la sospecha de miopatía y rabdomiólisis, debe interrumpirse la administración del inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Losartán: fluconazol inhibe el metabolismo de losartán. Cuando se administran concomitantemente se debe monitorear la presión arterial.

Metadona: fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

AINEs: la Cmax y el ABC de flurbiprofeno se incrementaron en un 23% y 81%, respectivamente, cuando se administró flurbiprofeno conjuntamente con fluconazol, en comparación con la administración de flurbiprofeno solo. La Cmax y el ABC del isómero farmacológicamente activo [S (+)-ibuprofeno] se incrementaron en un 15% y 82%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente fluconazol e ibuprofeno racémico (400 mg) en comparación con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, el fluconazol puede aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que son metabolizados por CYP2C9 (naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Se recomienda monitorear los efectos adversos y la toxicidad de los AINEs cuando se los administra concomitantemente con fluconazol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de AINEs.

Prednisona: Pacientes que reciben tratamiento a largo plazo de fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de una posible insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspende el fluconazol.

Saquinavir: fluconazol incrementa el ABC y la Cmax de saquinavir un 50% y 55% respectivamente; y disminuye el clearance de esta droga en un 50%, debido a la inhibición del metabolismo hepático de

Dra. Estela Ferreyra
Apooderada

DANIEL VALERA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N. 14.473

4

saquinavir por inhibición de CYP3A4 y P-glucoproteína. Cuando se administran concomitantemente, puede ser necesario ajustar la dosis de saquinavir.

Sirolimus: fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus, presumiblemente al inhibir el metabolismo de sirolimus a través de CYP3A4 y la P-glucoproteína. Si se opta por la administración combinada de fluconazol con sirolimus, debe realizarse un ajuste de la dosis en función de las concentraciones medidas.

Alcaloides de la Vinca: aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad, debido al posible efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Vitamina A: el tratamiento combinado de vitamina A y fluconazol debe ser usado con precaución debido al riesgo de efectos adversos a nivel de SNC.

Zidovudina: fluconazol incrementa la Cmax y ABC de zidovudina en un 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución del clearance de zidovudina en un 45% cuando ambas drogas se administran concomitantemente por vía oral. La vida media de la zidovudina se prolonga un 128% luego de la terapia combinada con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados por la aparición de reacciones adversas relacionadas a zidovudina. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de zidovudina.

REACCIONES ADVERSAS

Candidiasis vaginal, tratamiento de dosis única:

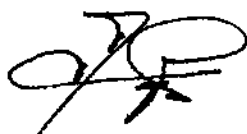
Durante estudios clínicos comparativos sobre 448 pacientes con candidiasis vaginal tratada con una dosis única de 150 mg de fluconazol, la incidencia total de efectos adversos, posiblemente relacionados con fluconazol fue del 26 %. En 422 pacientes tratadas con drogas comparables, la incidencia fue del 16 %.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia relacionadas con el tratamiento con fluconazol en pacientes con candidiasis vaginal fueron: cefalea (13%), náuseas (7%) y dolor abdominal (6%). Otros efectos colaterales observados, con una incidencia igual o superior a 1 %, incluyeron diarrea (3%), dispepsia (1 %), mareos (1 %), y distorsión del gusto (1 %). La mayoría de estos efectos secundarios fueron de intensidad leve a moderada. Raramente se han informado reacciones de tipo anafilácticas y angioedema.


Otras Infecciones, tratamiento con dosis múltiples:

Sobre un total de más de 4000 pacientes tratados con fluconazol en estudios clínicos (duración ≥ 7 días) presentaron reacciones clínicas adversas el 16%. El tratamiento fue interrumpido a causa de reacciones adversas en el 1,5 % de los pacientes, y por alteraciones de las pruebas de laboratorio en el 1,3 %.

Se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas en pacientes con HIV (21%); no obstante, las mismas fueron similares a las reportadas en paciente no infectados con HIV. La proporción de pacientes que debió suspender el tratamiento a causa de reacciones adversas fue semejante en los dos grupos (1,5%).



Dra. Estela Ferreyra



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
08.01.14.479

4546



BALIARDA S.A.

Sobre un total de 4048 pacientes tratados con fluconazol en estudios clínicos (duración ≥ 7 días) se presentaron, relacionadas con el tratamiento, y con incidencia $\geq 1\%$ las siguientes reacciones adversas: náuseas 3,7 %, cefalea 1,9 %, exantema 1,8 %, vómitos 1,7 %, dolor abdominal 1,7 % y diarrea 1,5 %.

Hepatobiliares: Ha habido reportes pre- y post-comercialización de reacciones hepáticas durante el tratamiento con fluconazol (Véase **ADVERTENCIAS**). El espectro de estas reacciones hepáticas abarca desde elevaciones transitorias leves de las transaminasas hasta hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática aguda, incluyendo muertes. Se observó que los casos de reacciones hepáticas fatales correspondieron principalmente a pacientes con graves cuadros clínicos de base y frecuentemente durante tratamientos concomitantes con varios medicamentos. Las reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, fueron observadas en pacientes sin otros factores de riesgo detectables. En todos los casos, la función hepática retornó a valores iniciales con la interrupción del tratamiento con fluconazol.

En los estudios clínicos con fluconazol, se verificó una elevación de las transaminasas séricas, por encima de 8 veces el límite normal superior en aproximadamente el 1 % de los pacientes. Estos pacientes presentaban graves cuadros clínicos de base (particularmente SIDA y tumores malignos) y la mayoría estaban siendo tratados concomitantemente con múltiples drogas (ej. rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico o hipoglucemiantes orales de la familia de las sulfonilureas).

Reportes post-comercialización:

Inmunológicas: se han reportado casos raros de anafilaxia, angioedema, edema facial, prurito.

Generales: astenia, fatiga, fiebre, malestar.

Cardiovasculares: prolongación intervalo QT, torsade de pointes (Véase **PRECAUCIONES**)

Neurológicas: convulsiones, mareos.

Dermatológicas: dermatitis exfoliativas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Véase **ADVERTENCIAS**) y alopecia.

Hemopoyéticas y Linfáticas: trombocitopenia, leucopenia incluyendo neutropenia, agranulocitosis.

Metabólicas: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia.

Gastrointestinales: colestasis, boca seca, daño hepatocelular, dispepsia, vómitos.

Sensoriales: distorsión del gusto

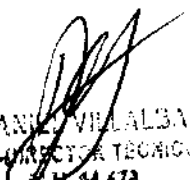
Sistema musculoesquelético: mialgia.

Sistema nervioso: insomnio, parestesia, somnolencia, temblor, vértigo.

Reacciones adversas en niños:

En estudios clínicos de fase II/III sobre un total de 577 pacientes pediátricos de 1 día a 17 años tratados con dosis de hasta 15 mg/kg/día de fluconazol, el 13 % de los niños experimentó reacciones adversas relacionadas con el tratamiento. Las más comúnmente reportadas fueron vómitos (5 %), dolor abdominal (3 %), náuseas (2 %) y diarrea (2 %). El tratamiento fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 2,3


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.I.N. 14.673

% de los pacientes, y a causa de anomalías en los parámetros de laboratorio (elevación de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina) en el 1,4 % de los pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se ha informado un sólo caso de sobredosis con fluconazol. Un paciente de 42 años infectado con el virus HIV tuvo alucinaciones y manifestó un comportamiento paranoide luego de haber ingerido 8200 mg de fluconazol. El paciente fue hospitalizado y su cuadro se resolvió en 48 horas.

En caso de sobredosis, deberá instituirse un tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico), según indicación clínica.

El fluconazol se excreta principalmente en la orina; una diuresis forzada podría provocar un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50 %.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

FLUCOGINKAN 50: envases conteniendo 3, 9, 15 y 30 comprimidos ranurados.

FLUCOGINKAN 100: envases conteniendo 15 y 30 comprimidos ranurados.

FLUCOGINKAN: envases conteniendo 1, 2 y 4 comprimidos ranurados.

FLUCOGINKAN 200: envases conteniendo 10 y 30 comprimidos ranurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C y al abrigo de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

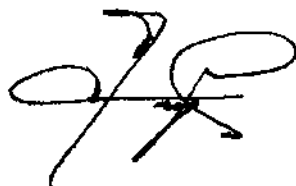
Certificado N° 50.592

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

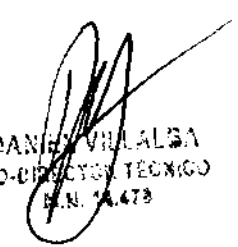
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión:



Dra. Estela Ferreyra
Apoderada



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
B.N. 12.473

4546



BALIARDA S.A.

3. DOCUMENTACIÓN QUE AVALE LA MODIFICACIÓN, SURGIDA DE LOS RESULTADOS DE FARMACOVIGILANCIA

Se adjunta.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
N.º 14.673

A small, handwritten mark or signature in the bottom left corner of the page.

A large, stylized handwritten signature in the bottom right corner, overlapping the typed name and title.