



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

"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

DISPOSICIÓN Nº **9 8 1 5**

BUENOS AIRES, **31 AGO 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004991-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma P.L. RIVERO Y COMPAÑÍA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto FLUCONAZOL 200 SOLUFLEX / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, FLUCONAZOL 200 mg, autorizado por el Certificado Nº 42.287.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que a fojas 128 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9 8 1 5

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 9 a 31, fojas 32 a 54, fojas 55 a 77, desglosándose de fojas 9 a 31 e información para el paciente de fojas 78 a 84, fojas 85 a 91, fojas 92 a 98, desglosándose fojas 78 a 84, para la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL 200 SOLUFLEX / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, FLUCONAZOL 200 mg, propiedad de la firma P.L. RIVERO Y COMPAÑÍA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.287 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 el prospecto e información para el paciente, gírese a la



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 9815

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004991-16-2

DISPOSICIÓN Nº

mel

9815

Dr. ROBERTO LEÓN  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

9815



PROYECTO DE PROSPECTO

31 AGO 2016

FLUCONAZOL 200 SOLUFLEX

FLUCONAZOL

Solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta

**Fórmula cualicuantitativa**

Cada 100 mL contiene:

Fluconazol	200 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Agua para inyección	c.s.

**Acción terapéutica e Indicaciones**

Fluconazol 200 Soluflex está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas :

Fluconazol 200 Soluflex está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocóccica
- Coccidioidomicosis
- Candidiasis invasiva
- Candidiasis de las mucosas incluyendo la candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.


Fluconazol 200 Soluflex está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocóccica en pacientes con alto riesgo de recaídas
- Recaídas de Candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes infectados con SIDA quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
- Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre).

Fluconazol 200 Soluflex está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Fluconazol 200 Soluflex se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocóccica y profilaxis de infecciones por Candida en pacientes inmunocomprometidos. Fluconazol 200 Soluflex puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recaídas de meningitis criptocóccica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
PROCESADOR FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 6674  
DELEGADO TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

*M*



9875

La terapia puede ser instaurada antes de conocerse los resultados de los cultivos y de las otras pruebas de laboratorio; sin embargo, una vez que los resultados estén disponibles, se debe ajustar la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

**Acción farmacológica**

*Propiedades farmacodinámicas*

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos.  
Código ATC: J02 AC01.

*Mecanismo de acción*

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un período máximo de hasta 28 días, no afecta a las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 mg a 400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones. Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

*Sensibilidad in vitro*

*In vitro*, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de Candida más comunes clínicamente (incluyendo C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis). C. glabrata muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que C. krusei es resistente a fluconazol.

Fluconazol también presenta actividad *in vitro* frente a Cryptococcus neoformans y Cryptococcus gattii así como mohos endémicos Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum y Paracoccidioides brasiliensis.

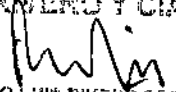
*Relación farmacocinética/farmacodinámica*

En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a Candida spp. En estudios clínicos, existe una correlación casi 1:1 entre el AUC y la dosis de fluconazol. Existe, incluso, una relación directa aunque imperfecta entre el AUC o la dosis y la respuesta clínica satisfactoria en el tratamiento de candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones cruzadas con cepas por una mayor CMI de fluconazol.

*Mecanismo de resistencia*

Candida spp. ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para fluconazol, lo que impacta negativamente en la eficacia clínica e *in vivo*.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 5474  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

m

Se han comunicado casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, que con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

#### Puntos de corte (según EUCAST)

Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), en la sensibilidad *in vitro* y en la respuesta clínica (EUCAST-AFST) (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana – subcomité de pruebas de sensibilidad a antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol (2007) – versión 2). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD) y son independientes de la distribución de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies (S</R>)					Puntos de corte no relacionados con especies <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	---	2/4	2/4	2/4

S = Sensible, R = Resistente

A = Puntos de corte no relacionados con especies que se han determinado principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de CMI de especies específicas. Son de utilización para aquellos organismos que no tienen puntos de corte específicos.

--- = No se recomienda la prueba de sensibilidad ya que las especies son un objetivo pobre para la terapia con este medicamento.

IE = No hay suficiente evidencia de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para la terapia con el medicamento.

#### Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

#### Absorción

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
BIOTECNICO FARMACEUTICO  
& TECNICO MTA  
DIRECTOR TECNICO

3

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

m

9815



0,5 y 1,5 horas postdosis. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 5 días tras dosis múltiples una vez por día. La administración de una dosis de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

#### *Distribución*

El volumen aparente de distribución se aproxima al total del agua corporal. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

La penetración de fluconazol en todos los líquidos corporales estudiados es alta. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica, la concentración de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente el 80% de la plasmática.

Se alcanzan elevadas concentraciones de fluconazol, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrino. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez por semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 días tras la segunda dosis aún era de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas tras cuatro meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05 µg/g en uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas, fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas 6 meses tras la finalización del tratamiento.

#### *Metabolismo o Biotransformación*

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina.

Fluconazol es un inhibidor selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Fluconazol es además un inhibidor de la isoenzima CYP2C19.

#### *Eliminación*

La semivida de eliminación plasmática de fluconazol es aproximadamente 30 horas. Su eliminación es preferentemente renal, apareciendo en la orina el 80% de la dosis sin modificar. El aclaramiento de fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y de una dosis diaria o una dosis semanal en el tratamiento del resto de las indicaciones.

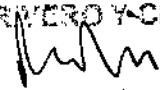
#### *Datos de farmacocinética/farmacodinamia*

##### *Farmacocinética en insuficiencia renal*


En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR<20 mL/min) la semivida aumentó de 30 a 98 horas.

Consecuentemente, la reducción de la dosis es necesaria. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor extensión por diálisis peritoneal. Después de una sesión de hemodiálisis de 3 horas, alrededor del 50% se elimina desde la sangre.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 8436  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA



#### *Farmacocinética en niños*

Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple y un estudio en neonatos prematuros. Los datos de uno de los estudios no pudieron ser interpretados debido a los cambios en la formulación durante dicho estudio. Se dispone de datos adicionales de un estudio de uso compasivo.

Tras la administración de 2 a 8 mg/kg de fluconazol a niños con edades comprendidas entre 9 meses y 15 años, el AUC para 1 mg/kg de dosis fue de aproximadamente 38  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ . Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de fluconazol varió entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue aproximadamente 880 mL/kg. Tras una dosis única se observó una vida media de eliminación plasmática de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de fluconazol después de una administración de una única dosis de 3 mg/kg por vía intravenosa a niños de edades comprendidas entre 11 días y 11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo de edad fue de 950 mL/kg.

La experiencia con fluconazol en neonatos está limitada a estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La edad media a la primera dosis fue de 24 horas (rango 9 a 36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75 a 1,10 kg) en 12 neonatos pretérmino con una media de gestación de aproximadamente de 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo; se administraron un máximo de 5 perfusiones intravenosas de fluconazol de 6 mg/kg cada 72 horas. La vida media (horas) fue 74 (rango 44 a 185) el primer día, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (rango 30 a 131) el día 7 y 47 (27 a 68) el día 13. El área bajo la curva (microgramos.h/mL) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (rango 292 a 734) el día 7 y disminuyó hasta una media de 360 (rango 167 a 566) el día 13. El volumen de distribución (mL/kg) fue de 1.183 (rango 1.070 a 1.470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1.184 (rango 510 a 2.130) el día 7 y hasta 1.328 (rango 1.040 a 1.680) el día 13.

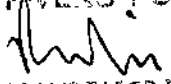
#### *Farmacocinética en pacientes de edad avanzada*

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos con 65 años de edad o mayores que recibieron una única dosis oral de 50 mg de fluconazol. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La  $C_{\text{max}}$  fue de 1,54  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de  $76,4 \pm 20,13$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  y la semivida media terminal fue de 46,2 horas. Estos datos farmacocinéticos son mayores que los valores análogos descritos por voluntarios varones jóvenes y sanos. El uso concomitante de diuréticos no alteró significativamente el AUC ni la  $C_{\text{max}}$ . Además, el aclaramiento de creatinina (74 mL/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 mL/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición en pacientes ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

#### **Posología. Dosificación. Modo de administración.**

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha remitido. Un período de tratamiento inadecuado puede producir la recurrencia de la infección activa.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
BOGOTÁ, D. E. C. R. A. S. A.  
MÉDICO QUÍMICO  
DIRECTOR TÉCNICO

5

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

*M*



987



Adultos

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
<b>Criptococosis</b>	-Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el primer día. Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día.
	-Terapia de mantenimiento para prevenir las recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
<b>Coccidioidomicosis</b>		200 mg a 400 mg	11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea.
<b>Candidiasis invasiva</b>		Dosis de carga: 800 mg el primer día. Dosis posteriores: 400 mg al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
<b>Tratamiento de candidiasis de las mucosas</b>	-Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el primer día. Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	-Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el primer día. Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos

P. L. RIVERO y CIA. S.A.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*[Signature]*  
**PEDRO LUIS RIVERO PERERA**  
 BIEN DIGNO Y HONORABLE PROFESOR  
 MATRÍCULA 4074  
 DIRECTOR TÉCNICO

*[Signature]*  
**VICTORIA RIVERO SEGURA**  
 APODERADA



	-Candiduria	200 mg a 400 mg al día	7 a 21 días . En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante periodos más largos de tiempo
	-Candidiasis atrófica crónica	50 mg al día	14 días
	-Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg al día	Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante periodos de tiempo más largos
<b>Prevención de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.</b>	-Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
	-Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
<b>Profilaxis de las infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada</b>		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células/mm <sup>3</sup>

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver "Pacientes con insuficiencia renal")

*Pacientes con insuficiencia renal*

No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a la población pediátrica) con insuficiencia de la función renal que reciban dosis múltiples de fluconazol, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis de carga inicial, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

VICTORIA RIVERO SEGURA  
  
 VICENTE LUIS RIVERO SEGURA  
 DIRECTOR GENERAL DE MEDICINA Y FARMACIA  
 MINISTERIO DE SALUD  
 BOGOTÁ, COLOMBIA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

*Handwritten mark*

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Porcentaje de dosis recomendada
>50	100%
≤50 (sin diálisis)	50%
Pacientes sometidos a diálisis regularmente	100% después de cada diálisis

Los pacientes sometidos a diálisis regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada diálisis; en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con su aclaramiento de creatinina.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto el fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver Advertencias y Reacciones Adversas).

#### *Población pediátrica*

En la población pediátrica, no debe excederse una dosis máxima de 400 mg al día.

Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol 200 Soluflex se administra como una dosis única diaria.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal: ver dosificación en "Pacientes con insuficiencia renal".

No se ha estudiado la farmacocinética de fluconazol en la población pediátrica con insuficiencia renal (ver la información debajo sobre los neonatos a término quienes a menudo padecen una inmadurez renal).

#### *Lactantes y niños (de 28 días a 11 años)*

Indicación	Posología	Recomendaciones
-Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg al día	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente
-Candidiasis invasiva -Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
-Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
-Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida (ver posología en adultos)

P. L. FERRER Y CIA. S. A.

PEDRO LUIS FERRER ESTENSURA  
LICENCIADO EN FARMACIA  
E INGENIERIA QUÍMICA  
DIRECTOR TÉCNICO

8

P. L. FERRER Y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SECURA  
FARMACÉUTICA

*pu*



### Adolescentes (de 12 a 17 años)

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cual es la posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

### Neonatos a término (0 a 27 días)

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término.

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Neonatos a término (0 a 14 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 72 horas	No debe excederse una dosi máxima de 12 mg/kg cada 72 horas
Neonatos a término (15 a 27 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas.	No debe excederse una dosi máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

### Forma de administración

Fluconazol 200 Soluflex se puede administrar oralmente o mediante perfusión intravenosa, dependiendo del estado clínico del paciente. No hay necesidad de cambiar la dosis al transferir al paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa. La perfusión intravenosa se administrará a una velocidad no superior a 10 mL/min. Fluconazol 200 Soluflex solución para perfusión está formulado en cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%), cada 200 mg (frasco 100 mL) contiene 15 mmol de Na<sup>+</sup> y de Cl<sup>-</sup>. Dado que fluconazol está disponible como solución diluida de cloruro sódico, para los pacientes que precisen una restricción de sodio o de fluidos, se debe tener en cuenta la velocidad de administración de fluidos.

Para las instrucciones sobre el manejo de la solución ver Precauciones.

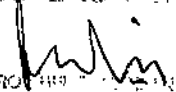
### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes.


Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento con dosis múltiples de 400 mg o superiores de fluconazol por día, en base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples.

Está contraindicada la coadministración de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban Fluconazol 200 Soluflex (ver Advertencias e Intracciones).

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
BOGOTÁ, COLOMBIA  
PRESIDENTA  
DE LA ASAMBLEA  
DE APODERADOS

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA



9391



**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Hay 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.**

*Tinea capitis*

Se ha estudiado fluconazol para el tratamiento de la Tinea capitis en niños. No ha demostrado superioridad respecto a griseofulvina y la tasa de éxito total fue inferior al 20%. Por lo tanto Fluconazol 200 Soluflex no debe ser administrado para la infección por Tinea capitis.

*Criptococosis*

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros lugares (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada. Lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

*Micosis endémicas profundas*

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomycosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

*Sistema renal*

Fluconazol 200 Soluflex debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver Posología y forma de administración).

*Sistema hepatobiliar*

Fluconazol 200 Soluflex debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado en casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad de fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento.

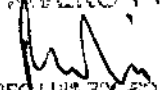
Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave.

Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos e ictericia). El tratamiento con fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar a su médico.

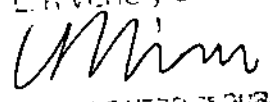
*Sistema cardiovascular*

Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de torsades de pointes en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anomalías electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
PEDRO LUIS RIVERA SEGURA  
BIODIVULGADOR Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 0474  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERA SEGURA  
FARMACÉUTICA

m

9815



Fluconazol 200 Soluflex debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP 3A4) está contraindicada (ver Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos).

*Halofantrina*

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver Interacción con otros medicamentos).

*Reacciones dermatológicas*

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

*Hipersensibilidad*

En casos raros, se ha notificado anafilaxia ( ver Contraindicaciones).

*Citocromo P450*

Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. Fluconazol también inhibe el CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con Fluconazol 200 Soluflex y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver Interacción con otros medicamentos).

*Terfenadina*

La administración concomitante de Fluconazol 200 Soluflex a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos).

*Excipientes*

Este medicamento contiene 0,154 mmol de sodio por mL lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

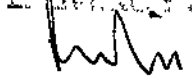
**Precauciones**

***Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

*Cisaprida:* Se han notificado acontecimientos cardíacos entre los que se incluyen torsades de pointes en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de

P. L. RIVERO y CIA S.A.

  
PEDRO LINARES LACRUZ  
BOLESAJON DE LOS REYES  
HABERULANIA  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

m

fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver Contraindicaciones).

**Terfenadina:** Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio realizado con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg por día.

**Astemizol:** La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver Contraindicaciones).

**Pimozida:** Aunque no se han realizado estudios in vitro ni in vivo, la administración concomitante de fluconazol y pimozida puede dar lugar a una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver Contraindicaciones).

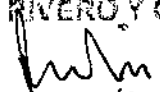
**Quinidina:** Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con una prolongación del intervalo QT y casos raros de torsades de pointes. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

**Eritromicina:** El uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos no está recomendado:

**Halofantrina:** Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
 QUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
 MATRÍCULA 8474  
 DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA



9815



El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar la dosis:

Efecto de otros medicamentos en fluconazol

*Rifampicina:* La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del AUC y un 20% de acortamiento de la semivida de fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra fluconazol oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o en pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce afectación clínicamente significativa en la absorción de fluconazol.

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzimas 2C9 y moderado del CYP3A4.

Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas /documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con algunos de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver Contraindicaciones).

*Alfentanilo:* Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/kg) en voluntarios sanos, el AUC<sub>10</sub> de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4. Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

*Amitriptilina, nortriptilina:* Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

*Anfotericina B:* La administración concomitante de fluconazol y anfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

*Anticoagulantes:* En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de protrombina se prolongó hasta dos veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico a la vez que fluconazol, el tiempo de protrombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

M

P. L. RIVERO Y CIA S.A.  
  
PEDRO LUNA RIVERO SEGURA  
INGENIERO Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 8724  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.  
  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA



**Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam:** Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentaron el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante de fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

**Carbamacepina:** Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30% tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamacepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

**Antagonistas de los canales de calcio:** El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente en busca de los acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.


**Celecoxib:** El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la  $C_{max}$  y el AUC de celecoxib en un 68% y un 134%, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

**Ciclofosfamida:** El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener gran consideración del riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

**Fentanilo:** Se ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción del fentanilo y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo. Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** El riesgo de miopatía y de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (CK). El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe interrumpirse si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiolisis.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
 BIQUININO Y FARMACEUTICO  
 MATRICULA 5674  
 DIRECTOR TECNICO

14

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

9 8 7 5



**Inmunosupresores (p. ej.: ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):**

**Ciclosporina:** Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina.

Durante el tratamiento concomitante de fluconazol de 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hay un incremento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse, reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

**Everolimus:** Aunque no se ha estudiado in vivo o in vitro, fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

**Sirolimus:** Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus debido, presumiblemente, a la inhibición del metabolismo de sirolimus vía CYP3A4 y glicoproteína-P. Puede utilizarse esta combinación siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

**Tacrolimus:** Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través de CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

**Losartan:** Fluconazol inhibe la conversión de losartan en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, mecanismo de acción del losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

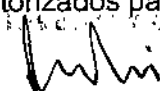
**Metadona:** Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de dosis de metadona.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** La  $C_{max}$  y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la  $C_{max}$  y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron un 15% y un 82% respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.

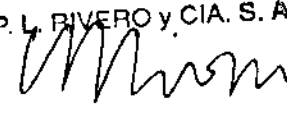
Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco).

Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

**Fenitoína:** Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC<sub>24</sub> de fenitoína del 75% y de la  $C_{min}$  del 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

  
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
INGENIERO QUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 6614  
DIRECTOR TÉCNICO

15

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA



**Prednisona:** Se ha notificado un caso de un receptor de trasplante de hígado en tratamiento con prednisona que desarrolló una insuficiencia corticoadrenal aguda al suspender el tratamiento con fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses. Probablemente, la retirada de fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento del metabolismo de la prednisona. Por tanto, los pacientes que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y fluconazol deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

**Rifabutina:** Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutina, aumentando el AUC de rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutina.

**Saquinavir:** Fluconazol aumenta el AUC y la  $C_{max}$  de saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

**Sulfonilureas:** Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p. ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

**Teofilina:** En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.

**Alcaloides de la vinca:** Aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

**Vitamina A:** Se ha notificado el caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC.

**Voriconazol:** (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): la coadministración por vía oral de voriconazol (400 mg cada 12 horas durante 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol (400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la  $C_{max}$  y el AUC de

CONSEJO REGULADOR DE FARMACIA

CONSEJO REGULADOR DE FARMACIA

9815



voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

**Zidovudina:** Fluconazol aumenta el  $C_{max}$  y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

**Azitromicina:** En un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1.200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

**Anticonceptivos orales:** Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados y fluconazol a dosis múltiples. Fluconazol a dosis de 50 mg no produjo efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de fluconazol, el AUC de etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de múltiples dosis de fluconazol a dichas dosis, afecte a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

**Ivacaftor:** La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1.9 veces. Se recomienda una reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

### Datos preclínicos de seguridad

En estudios no clínicos se observaron efectos únicamente con exposiciones consideradas excesivas frente a la exposición en humanos, lo que tiene poca relevancia para el uso clínico.

#### Carcinogénesis

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5; 5 ó 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día presentaron una incidencia elevada de adenomas hepatocelulares.

#### Mutagénesis

Fluconazol, con o sin activación metabólica, dio negativo en el test de mutagenicidad en 4 cepas de *Salmonella typhimurium*, y en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Estudios citogenéticos in vivo (células de médula ósea murinas, tras la administración oral de fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a dosis de 1000 µg/mL) no demostraron evidencia de aberraciones cromosómicas.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

PROCESADO POR EL SERVICIO  
REGISTRADO DE FARMACOS  
DIRECCIÓN NACIONAL  
DE FARMACIA Y  
DIRECCIÓN TÉCNICA

17

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEURA  
APODERADA

9815



**Toxicidad reproductiva:**

Fluconazol no alteró la fertilidad de ratas machos o hembras por vía oral con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg o tratadas por vía parenteral con dosis de 5,25 ó 75 mg/kg. No hubo efectos fetales a las dosis de 5 ó 10 mg/kg; se observó un incremento en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación a las dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis superiores. A las dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg se incrementó la embriofetalidad en ratas y las anomalías fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación craneo-facial anormal.

El comienzo del parto se retrasó ligeramente a dosis orales de 20 mg/kg y se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras a dosis intravenosas de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en ratas son consistentes con la propiedad específica de la especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver Propiedades farmacodinámicas).

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo:**

**Hay 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.**

Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.

Se han notificado casos de anomalías congénitas múltiples (incluyendo braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres fueron tratadas durante al menos tres meses o más con dosis altas de fluconazol (400-800 mg/día) para la coccidioidomicosis. No está clara la relación causal entre fluconazol y estos acontecimientos.

Los estudios en animales evidencian toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

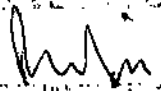
No debe ser utilizado fluconazol a dosis estándar y en tratamientos a corto plazo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Fluconazol a altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe ser usado durante el embarazo excepto para tratar infecciones que potencialmente supongan una amenaza para la vida.

**Lactancia**

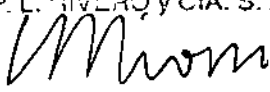
Fluconazol pasa a la leche materna alcanzando concentraciones menores que las plasmáticas. Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única estándar de 200 mg de fluconazol o menor. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o después de una dosis elevada de fluconazol.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
 P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
 VICTORIANO BALBUENA  
 CALLE 10 N. 100  
 BOGOTÁ, COLOMBIA

18

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
 VICTORIANO BALBUENA  
 CALLE 10 N. 100  
 BOGOTÁ, COLOMBIA



9 8 7 6 5



**Fertilidad**

Fluconazol no afecta la fertilidad de ratas macho o hembra (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Fluconazol sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.  
Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver Reacciones adversas) que pueden surgir mientras toman Fluconazol 200 Soluflex y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

**Incompatibilidades**

Este medicamento no debe ser mezclado con otros excepto con los mencionados a continuación en Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Fluconazol perfusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

- a) Dextrosa 5% y 20%
- b) Solución Ringer
- c) Solución Hartmann
- d) Cloruro de potasio en dextrosa
- e) Bicarbonato de sodio 4,2% y 5%
- f) Aminocina 3,5%
- g) Cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%)
- h) Dialaflex (diálisis intraperitoneal Soln 6,36%)

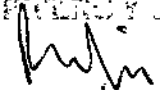
Fluconazol puede ser perfundido a través de una vía existente con uno de los fluidos listados arriba. Aunque no se han percibido incompatibilidades específicas, no se recomienda la mezcla antes de la perfusión con cualquier otro medicamento.

La solución para perfusión es para un solo uso.  
La dilución debe realizarse bajo condiciones asépticas. Antes de su uso, la solución tiene que ser inspeccionada visualmente para detectar decoloración o presencia de partículas. La solución sólo debe utilizarse si es transparente y está libre de partículas.

**Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>1/10) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y erupción.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
P. L. RIVERO SEGURA  
SEGURIDAD Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 5174  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

re

9875



A continuación se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con Fluconazol, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), o frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución de apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto	Temblor
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			Torsades de pointes (ver Advertencias), prolongación del intervalo QT (ver Advertencias)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca	

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*[Handwritten signature]*  
 P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
 MICROFILM Y FOTOCOPIAS  
 WASHINGTON, D. C.  
 ESTADOS UNIDOS

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

*[Handwritten signature]*  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

*[Handwritten mark]*

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento de los niveles de alanino aminotransferasa (ver Advertencias), aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa (ver Advertencias) aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre (ver Advertencias)	Colestasis (ver Advertencias), ictericia (ver Advertencias), bilirrubina aumentada (ver Advertencias)	Insuficiencia hepática (ver Advertencias), necrosis hepatocelular (ver Advertencias), hepatitis (ver Advertencias), daño hepatocelular (ver Advertencias)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción (ver Advertencias)	Erupción medicamentosa (ver Advertencias), urticaria (ver Advertencias), prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias), síndrome de Stevens-Johnson (ver Advertencias), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver Advertencias), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Mialgia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

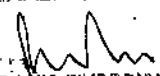
#### *Población pediátrica*

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos son comparables a los observados en adultos.

#### **Sobredosificación**


Se han notificado casos de sobredosis con fluconazol con alucinaciones y comportamiento paranoide de forma concomitante.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
 BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
 MATRÍCULA 304  
 D.E.S.P.C.R. MEDICO

21

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

*pl*



En caso de sobredosis puede ser adecuado un tratamiento sintomático, con mantenimiento de las constantes vitales y lavado gástrico si es necesario. Fluconazol se elimina en gran parte por la orina; por ello, la diuresis forzada incrementará, muy probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

Ante la eventualidad de una sobredosificación adoptar las medidas sintomáticas y de apoyo necesarias y concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Hospital General de Niños "Ricardo Gutierrez", Gallo 1330.  
Palermo CP. C1425 EFD  
Guardia: (011) 4962-9232  
Unidad de Toxicología: 0800-444-8694  
Conmutador: (54-11) 4962-9247 / 4962-9280

Hospital Nacional Posadas  
Pte. Illia s/n y Marconi El Palomar (1684)  
Buenos Aires - Argentina  
Conmutador: (011) 4469-9200/9300  
Consulta por Intoxicaciones: 0800-333-0160  
Urgencia - Consulta por Intoxicaciones: (011) 4654-6648 - 4658-7777

### Presentaciones

- 1 envase flexible de PVC conteniendo 100 mL
- Envases flexibles de PVC conteniendo 48 y 50 unidades de 100 mL para Uso Hospitalario Exclusivo

### Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar por debajo de 30°C protegido de la luz. No congelar.

*Periodo de validez: 24 meses*

Una vez abierto, el producto debe utilizarse inmediatamente. La solución no utilizada debe ser desechada.

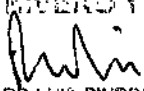
Producto para un solo uso. No utilizar si se observan partículas visibles o si la solución no es transparente.

Desde el punto de vista microbiológico, las diluciones deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario, aunque no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C.

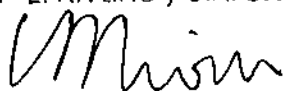
Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 42287

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
INGENIERO Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA 2114  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APOJELKADA

9875

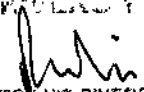


Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura  
Bioquímico y Farmacéutico


Laboratorios  
P. L. Rivero y Cía. S.A.  
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG  
Consultas, sugerencias  
0800-222-7291  
depcient@rivero.com.ar  
Web site: www.rivero.com.ar

Fecha de última revisión:

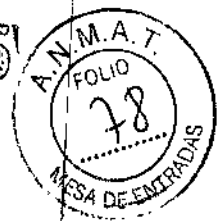
P. L. RIVERO y CIA S.A.

  
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
PATRIARCAL 3114  
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

M



**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

**Fluconazol 200 Soluflex – Solución para perfusión**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Fluconazol 200 Soluflex y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de empezar a usar Fluconazol 200 Soluflex
3. Cómo usar Fluconazol 200 Soluflex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fluconazol 200 Soluflex
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Que es Fluconazol 200 Soluflex y para qué se utiliza**

Fluconazol 200 Soluflex es uno de los medicamentos del grupo llamado "antifúngicos". El principio activo es fluconazol.

Fluconazol 200 Soluflex se utiliza para tratar infecciones producidas por hongos, y también puede utilizarse para prevenir la aparición de una infección fúngica. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada Candida.

**Adultos**

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Meningitis criptocóccica – una infección fúngica en el cerebro.
- Coccidioidomicosis – una enfermedad del sistema broncopulmonar.
- Infecciones producidas por Candida localizada en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.Ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.

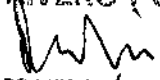
También podrían recetarle Fluconazol 200 Soluflex para:

- Evitar la reaparición de la meningitis criptocóccica.
- Evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas.
- Prevenir el contagio de infecciones producidas por Candida (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).

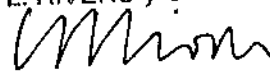
**Niños y adolescentes (0 a 17 años)**

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

**P. L. RIVERO Y CIA S.A.**

  
 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
 BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
 MATRÍCULA 5474  
 MÉDICO TECNICO

**P. L. RIVERO y CIA. S. A.**

  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA



- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la mucosa, de la boca o de la garganta
- Infecciones producidas por Candida localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.Ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario
- Meningitis criptocóccica – una infección fúngica en el cerebro

También podrían darle Fluconazol 200 Soluflex para:

- Prevenir el contagio de infecciones producidas por Candida (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).
- Evitar la reaparición de la meningitis criptocóccica.

## 2. Que necesita saber antes de empezar a usar Fluconazol 200 Soluflex

### No use Fluconazol 200 Soluflex

- si es alérgico (hipersensible) a fluconazol o a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de Fluconazol 200 Soluflex. Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- si está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias).
- si está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago).
- si está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales).
- si está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón).
- si está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermera antes de usar Fluconazol 200 Soluflex:

- si tiene problemas de hígado o de los riñones.
- si sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón.
- si tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre.
- si aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).

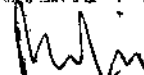
### Uso de Fluconazol 200 Soluflex con otros medicamentos

Informe **inmediatamente** a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con Fluconazol 200 Soluflex (ver sección: "No use Fluconazol 200 Soluflex si").

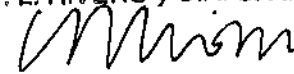
Hay algunos medicamentos que pueden interactuar con Fluconazol 200 Soluflex. Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones).
- Alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos).
- Amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos).
- Medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares).

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
 BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
 MATRÍCULA N.º 4  
 DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

- Benzodiacepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad.
- Carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones)
- nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartan (para la hipertensión-tensión arterial alta).
- Ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes).
- Ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer.
- Halofantrina (utilizado para tratar la malaria)
- Estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos.
- Metadona (utilizado para el dolor)
- Celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lomoxicam, meloxicam, diclofenaco (Antiinflamatorios No Esteroides-AINEs-).
- Anticonceptivos orales
- Prednisona (esteroide)
- Zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH)
- Medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida.
- Teofilina (utilizado para controlar el asma).
- Vitamina A (complemento nutricional)
- Ivacaftor (utilizado para el tratamiento de fibrosis quística)

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

No debe tomar Fluconazol 200 Soluflex si está embarazada a menos que su médico se lo haya indicado.

Puede continuar la lactancia después de tomar una dosis única de hasta 200 mg de Fluconazol 200 Soluflex.

No debe continuar la lactancia si está tomando dosis repetidas de Fluconazol 200 Soluflex.

### Conducción y uso de máquinas

Cuando vaya a conducir o manejar máquinas debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

### Fluconazol 200 Soluflex contiene sodio:

Fluconazol 200 Soluflex contiene 0,154 mmol de sodio por mL. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con dietas pobres en sodio.

### 3. Como usar Fluconazol 200 Soluflex

Su médico o enfermera le administrará este medicamento mediante una inyección lenta (perfusión) directamente en su vena. Fluconazol 200 Soluflex se suministra en forma de solución. No tiene que diluirse.

A continuación se indica la dosis recomendada de este medicamento para los distintos tipos de infecciones.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
PRONTO LE LLEGARÁ A SU CASA  
EL PRODUCTO QUE HA COMPRADO  
MANTÉNLA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

M

Compruebe con su médico o enfermera si no está seguro de si debe recibir tratamiento con Fluconazol 200 Soluflex.



**Adultos**

Afección	Dosis
Para tratar la meningitis criptocócica	400 mg el primer día y posteriormente 200 mg a 400 mg una vez al día durante 6 a 8 semanas o más tiempo si es necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para evitar la reaparición de meningitis criptocócica	200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar coccidioidomicosis	200 mg a 400 mg una vez al día desde 11 meses a 24 meses o más tiempo si fuese necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para tratar infecciones fúngicas internas producidas por Candida	800 mg el primer día y posteriormente 400 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar infecciones en las mucosas que afecten el recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales	200 mg a 400 mg el primer día y después, 100 mg a 200 mg hasta que le indique el médico
Para tratar la candidiasis de las mucosas - la dosis depende de donde se localiza la infección	50 mg a 400 mg una vez al día durante 7 a 30 días hasta que le indique su médico
Para evitar las infecciones en la mucosas que afecten el recubrimiento de la boca y de la garganta	100 mg a 200 mg una vez al día, o 200 mg 3 veces a la semana, mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para prevenir el desarrollo de una infección producida por Candida (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)	200 mg a 400 mg una vez al día mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección

**Adolescentes de 12 a 17 años de edad**

Siga la dosis indicada por su médico (la posología de adultos o la de niños)

**Niños hasta 11 años**

La dosis máxima diaria para niños es 400 mg al día

La dosis se basará en el peso del niño en kilogramos

Afección	Dosis diaria
Candidiasis de la mucosas e infecciones de la garganta producidas por Candida – la dosis y la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de donde está localizada.	3 mg por kg de peso corporal (el primer día podría darse 6 mg por kg de peso corporal)
Meningitis criptocócica o infecciones fúngicas internas producidas por Candida	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Para prevenir que el niño se contagie de una infección causada por Candida (si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.  
  
 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
 INGENIERO Y FARMACÉUTICO  
 MATRÍCULA N.º 14  
 DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

M

9875



**Uso en niños de 0 a 4 semanas de edad**

Uso en niños de 3 a 4 semanas de edad:

- La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 2 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso corporal cada 48 horas.

Uso en niños menores de 2 semanas de edad:

- La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 3 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso cada 72 horas.

**Pacientes de edad avanzada**

La dosis habitual de adultos, a menos que padezca problemas en los riñones.

**Pacientes con problemas en los riñones**

Su médico podría cambiarle la dosis, dependiendo de como funcionen sus riñones.

**Si usa más Fluconazol 200 Soluflex del que debiera**

Si está preocupado por si podrían haberle administrado demasiado Fluconazol 200 Soluflex, consulte a su médico o enfermera inmediatamente.

**Si olvidó usar Fluconazol 200 Soluflex**

Como este medicamento se le administrará bajo estricta supervisión médica, es improbable que se olvide una dosis. No obstante, si piensa que han podido olvidar administrarle una dosis, consulte con su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermera.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Fluconazol 200 Soluflex puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunas personas desarrollan **reacciones alérgicas** aunque las reacciones alérgicas graves son raras, Si aparecen algunos de los siguientes efectos adversos, hable con su médico o farmacéutico, esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Si tiene cualquiera de los siguientes síntomas, informe **inmediatamente al médico**.

- Pitidos repentinos al respirar, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- Hinchazón de los párpados, la cara o los labios.
- Picor en todo el cuerpo, enrojecimiento de la piel o puntos rojos con picor.
- Erupción cutánea.
- Reacciones graves de la piel, tales como erupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

Fluconazol 200 Soluflex puede afectar a su hígado. Los signos que indican problemas del hígado incluyen:

- Cansancio
- Pérdida de apetito.
- Vómitos.
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia).

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.  
  
 VICTORIA RIVERO SEGURA  
 APODERADA

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Fluconazol 200 Soluflex y comuníquese inmediatamente a su médico.

9875



**Otros efectos adversos:**

Adicionalmente, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) son:

- Dolor de cabeza
- Molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos.
- Resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado.
- Erupción.

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) son:

- Reducción de las células rojas de la sangre, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar.
- Disminución del apetito.
- Incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento.
- Convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del gusto.
- Estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca.
- Dolor muscular.
- Daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia).
- Ronchas, ampollas, picor, aumento de la sudoración.
- Cansancio, sensación general de malestar, fiebre.

Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) son:

- Glóbulos blancos en la sangre que ayudan a defendernos de las infecciones y células de la sangre que ayudan a parar las hemorragias, más bajos de lo normal.
- Coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre.
- Cambios en los análisis de sangre (niveles altos de colesterol, grasas).
- Niveles bajos de potasio en sangre.
- Temblores.
- Electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón.
- Fallo de la función del hígado.
- Reacciones alérgicas (algunas veces graves), incluyendo erupción extensa con ampollas y descamación de la piel, reacciones alérgicas graves, hinchazón de los labios o de la cara.
- Caída del pelo.

**5. Conservación de Fluconazol 200 Soluflex**

- Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Condiciones de almacenamiento:

- Conservar por debajo de 30°C protegido de la luz. No congelar.
- Una vez abierto deberá usarse inmediatamente. Deberá desecharse la perfusión no utilizada. Este medicamento es para un solo uso.
- No utilice este medicamento si detecta partículas visibles o si la solución no es transparente.

6

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA



9875



## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Fluconazol 200 Soluflex

El principio activo es Fluconazol  
Cada 100 mL contiene 200 mg de Fluconazol

Los demás componentes (excipientes) son: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto de Fluconazol 200 Soluflex y contenido del envase

- Fluconazol 200 Soluflex es una solución transparente, incolora sin partículas visibles.
- Se presenta en envase flexible de PVC
- Tamaños de envase:
  - 1 envase flexible de PVC conteniendo 100 mL
  - Envases flexibles de PVC conteniendo 48 y 50 unidades de 100 mL para Uso Hospitalario Exclusivo

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Hospital General de Niños "Ricardo Gutierrez", Gallo 1330.  
Palermo CP. C1425 EFD  
Guardia: (011) 4962-9232  
Unidad de Toxicología: 0800-444-8694  
Conmutador: (54-11) 4962-9247 / 4962-9280

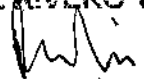
Hospital Nacional Posadas  
Pte. Illia s/n y Marconi El Palomar (1684)  
Buenos Aires - Argentina  
Conmutador: (011) 4469-9200/9300  
Consulta por Intoxicaciones: 0800-333-0160  
Urgencia - Consulta por Intoxicaciones: (011) 4654-6648 - 4658-7777

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 42287

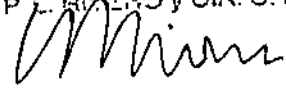
Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura  
Bioquímico y Farmacéutico

P. L. Rivero y Cía. S.A.  
Laboratorios  
P. L. Rivero y Cía. S.A.  
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG  
Consultas, sugerencias  
0800-222-7291  
[depclient@rivero.com.ar](mailto:depclient@rivero.com.ar)

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

  
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA  
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO  
MATRÍCULA S.A.T.S.  
DIRECCIÓN TÉCNICA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

  
VICTORIA RIVERO SEGURA  
APODERADA

m