



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

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

DISPOSICIÓN N°

0 4 6 2

BUENOS AIRES, 24 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021910-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS SZAMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROSEDA F / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg; 200 mg, aprobada por Certificado N° 52.219.

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.

S.



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

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

DISPOSICIÓN Nº 0462

Que a fojas 70 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 PROSEDA F / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg; 200 mg, aprobada por Certificado Nº 52.219 y Disposición Nº 3534/05, propiedad de la firma LABORATORIOS SZAMA S.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 56.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3534/05 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 36, 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



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

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

DISPOSICIÓN Nº

0 4 6 2

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.219 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021910-11-8

DISPOSICIÓN Nº

nc

0 4 6 2


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

ff

↙



"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°.....**0462** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.219 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS SZAMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PROSEDA F / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg; 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3534/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011288-10-7.-

J
-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3534/05.-	Prospectos de fs. 27 a 56, corresponde desglosar de fs. 27 a 36.-

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 LABORATORIOS SZAMA S.A., Titular del Certificado de

A

F



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

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

Autorización Nº 52.219 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días,
del mes de **24 ENE 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-021910-11-8

DISPOSICIÓN Nº

0 4 6 2

nc


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

Cf

A)

0462



PROYECTOS DE PROSPECTOS Y/O INFORMACION PARA EL PACIENTE

PROSEDA F
FLUCONAZOL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmulas cuali-cuantitativas:

Cada comprimido contiene:

Fluconazol	150,00 mg	200,00 mg
Celulosa microcristalina PH200	188,00	250,66 mg
Dióxido de Silicio coloidal	9,00 mg	12,00 mg
Croscarmelosa sódica	9,00 mg	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg	5,33 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	5,25 mg	5,25 mg
Propilenglicol	0,75 mg	0,75 mg
Talco	3,25 mg	3,25 mg
Dióxido de titanio	3,25 mg	3,25 mg

Acción terapéutica:

Antimicótico sistémico.

Propiedades:

Fluconazol es un agente antifúngico triazólico, inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides en los hongos. Fluconazol administrado tanto por vía oral como intravenosa, es activo en una variedad de infecciones fúngicas en animales. Su actividad ha sido demostrada contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Cándida* spp., incluso candidiasis sistémica y en animales inmunocomprometidos; por *Cryptococcus neoformans*, incluso infecciones intracraneanas; por *Micosporum* spp; y por *Trichophyton* spp. El fluconazol también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluso infecciones por *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, incluso infecciones intracraneanas y por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

Las propiedades farmacodinámicas de fluconazol son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa. Es bien absorbido luego de la administración oral. La absorción oral no es afectada por la ingestión simultánea de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas después de la

Miriam Patricia Juárez
Apechada

LABORATORIOS SEAMA
S.A. S.R.L.
CALLE 14 N° 1000
BARRIO LAS CAJAS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

1482



dosis, con una vida media de eliminación plasmática de unas 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90 % de los niveles plasmáticos estables se alcanzan en el cuarto o quinto día luego de múltiples dosis administradas una vez por día. La administración de una dosis de carga (en el primer día) el doble de la usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90 % de los niveles del estado estable en el segundo día. El volumen de distribución aparente se aproxima al agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11 % al 12 %). Fluconazol penetra en todos los líquidos corporales estudiados. Los niveles de la droga en saliva y esputo son similares a los plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica, los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 80 % de los plasmáticos correspondientes. Elevadas concentraciones de fluconazol en la piel, por encima de las concentraciones séricas, son alcanzadas en el estrato córneo, epidermis-dermis y sudor ecrico. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento, la concentración de fluconazol fue aún de 5,8 µg/g. A una dosis de 150 mg una vez por semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4 µg/g y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1 µg/g. La concentración de fluconazol en las uñas después de 4 meses de una dosis de 150 mg una vez por semana fue de 4,05 µg/g en las uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; y el fluconazol fue aún medible en las muestras de uñas 6 meses después de la finalización del tratamiento. La vía principal de eliminación es renal, aproximadamente el 80 % de la dosis administrada aparece en la orina como droga sin cambios. La depuración plasmática es proporcional a la depuración de creatinina. No existen evidencias de metabolitos circulantes. La vida media de eliminación prolongada permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y una dosis diaria y de una vez por semana en el tratamiento de otras indicaciones. Fluconazol es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450. Una dosis de 50 mg diarios administrados hasta 28 días no afectó las concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre o las esteroideas en las mujeres en edad fértil. El fluconazol en dosis de 200 a 400 mg diarios no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta a la estimulación con ACTH, en voluntarios sanos de sexo masculino. Los estudios de interacción con antipirina indican que 50 mg, en dosis única o múltiple, no afectan el metabolismo de esta sustancia.

Indicaciones:

El tratamiento puede ser instituido antes que sean conocidos los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio, sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ser ajustada de acuerdo con los mismos.


Miriam Patricia Juárez
ApoDERADA



El producto está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades: Criptococosis. Pueden ser tratados los pacientes inmunocompetentes, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con trasplante de órganos o con otras causas de inmunosupresión.

Fluconazol puede ser utilizado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocócica en los pacientes con SIDA. Pueden ser tratados los pacientes con enfermedades malignas, internados en unidades de terapia intensiva o que reciben tratamiento citotóxico o terapéutica inmunosupresora, como también aquellos que presenten factores predisponentes para la infección candidiásica.

Candidiasis mucosa. Esta incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis atrófica oral crónica (por dentadura postiza). Pueden ser tratados los huéspedes normales y los pacientes con compromiso de la función inmunitaria. Prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente. Prevención de la infección fúngica en pacientes con enfermedades malignas, quienes están predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia citotóxica o de la radioterapia. Dermatomicosis, incluso Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium u onicomicosis e infecciones por Candida.

Posología y forma de administración:

La dosis diaria de fluconazol debería estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapia de dosis única. La terapéutica para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples debiera continuarse hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido. Un período inadecuado de tratamiento puede llevar a una recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y candidiasis orofaríngea recurrente por lo general requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.

Adultos:

- Candidiasis orofaríngea: La dosis habitual es de 50 a 100 mg una vez por día, durante 7 a 14 días. Si fuera necesario, el tratamiento puede prolongarse en pacientes con compromiso inmunitaria severo.

- Candidiasis atrófica (asociada con dentaduras postizas): La dosis habitual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada simultáneamente con medidas antisépticas locales en la dentadura.

Miriam Patricia Juárez
ApoDERADA



0462



- Otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal), por ejemplo esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria y candidiasis mucocutánea: La dosis habitual efectiva es de 50 mg diarios administrados durante 14 a 30 días.

- Prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA: El producto puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.

- Candidiasis vaginal: Administrar 150 mg de fluconazol como dosis oral única.

- Para la reducción de la incidencia de candidiasis vaginal recurrente: Una dosis de 150 mg de fluconazol una vez al mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada pero los rangos van de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.

- Prevención de las infecciones fúngicas en pacientes con enfermedades malignas: La dosis debe ser de 50 mg administrados una vez por día, mientras el paciente está en riesgo de infectarse como consecuencia de la quimioterapia citotóxica o de la radioterapia.

- Dermatomicosis (incluso tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida): Una dosis de 150 mg una vez por semana. La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas, pero la Tinea pedis puede requerir hasta 6 semanas.

- Pitiriasis versicolor: 50 mg diarios, durante 2 a 4 semanas.

- Tinea unguium: 150 mg una vez por semana. El tratamiento debe ser continuado hasta que la uña sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada). El re-crecimiento de las uñas de los dedos de las manos y de los pies normalmente requiere 3 a 6 meses y 6 a 12 meses, respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar ampliamente entre los individuos, y según la edad. Después del tratamiento exitoso de infecciones crónicas de larga duración, las uñas ocasionalmente pueden permanecer deformadas.

Ancianos: Si no existen evidencias de insuficiencia renal, se deben adoptar las dosis normales recomendadas.

- Para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 40 ml/min), el esquema de la dosis debe ajustarse como se describe a continuación. Fluconazol se excreta predominantemente por la orina como droga sin cambios. No es necesario ningún ajuste en las terapias con dosis única. En pacientes con deterioro de la función renal que recibirán dosis múltiples de fluconazol, debe ser administrada una dosis inicial de carga de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) deberá basarse en la siguiente tabla:

A

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LABORATORIOS SERRA
MESA DE ENTRADAS
AUTORIDAD NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

Depuración de creatinina (mL / minuto)	Porcentaje de dosis recomendada
≥ 50	100 %
11 - 50	50 %
Pacientes recibiendo diálisis Una dosis luego de cada sesión regularmente de diálisis	

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la droga o a los compuestos azólicos relacionados.

Empleo concomitante con terfenadina: Debido a la ocurrencia de disrritmias serias en pacientes que tomaron terfenadina con otros antifúngicos azólicos, se realizaron estudios de interacción entre estas dos drogas. Un estudio de 200 mg de dosis diaria no pudo demostrar una prolongación en el intervalo QTc. Otro estudio a 400 mg y 800 mg diarios de fluconazol por día demostró que el fluconazol incrementa significativamente los niveles de terfenadina en plasma. Se han reportado casos de palpitación, taquicardia, y dolor de pecho en pacientes recibiendo esta medicación concomitante, aunque la relación entre el dolor y la medicación no resultó clara. Debido al potencial riesgo, se recomienda no usar en forma concomitante terfenadina con fluconazol.

Empleo concomitante con cisapride: La cisapride es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Esta contraindicada la administración simultánea de fluconazol porque inhibe significativamente esta enzima y puede dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de cisapride. Debido al potencial riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, se recomienda no usar en forma concomitante cisapride con fluconazol.

Advertencias

En algunos pacientes, particularmente en aquellos que padecen de enfermedades como SIDA y cáncer, se han observado anomalías en los test funcionales bioquímicos hematológicos, hepáticos y renales durante el tratamiento de fluconazol, pero las significancias clínicas en relación con el tratamiento son inciertas.

Muy raramente, en pacientes que han muerto por enfermedades graves y que han recibido altas dosis de fluconazol, se han encontrado hallazgos postmortem que incluyen necrosis hepática.

En casos de hepatotoxicidad, no fueron encontradas relaciones obvias entre dosis diaria de fluconazol, duración de la terapia, sexo o edad del paciente, y las anomalías fueron generalmente reversibles luego de la discontinuación de la terapia con fluconazol

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

MIRIAM PATRICIA JUÁREZ
 APODERADA

0462



Como una relación causal con el fluconazol no puede ser excluida, los pacientes que desarrollan test funcionales hepáticos anormales durante su terapia con fluconazol deben ser monitoreados para controlar si existe mayor daño hepático

Se han observado muy raramente pacientes que desarrollan reacciones cutáneas exfoliativas como el Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxicas epidérmicas.

Pacientes con SIDA son más susceptibles de desarrollar reacciones cutáneas severas con muchas drogas.

Si un paciente ha desarrollado rash cutáneo por tratamiento con fluconazol para una infección fúngica superficial, debe discontinuarse el tratamiento. Si un paciente con infección fúngica sistémica o invasiva desarrolla rash, debe ser estrechamente monitoreado y debe discontinuarse el fluconazol si el paciente desarrolla eritemas multiformes.

En raros casos, como con otros medicamentos azólicos, se han reportado casos de anafilaxia.

Riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieren este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400-800 mg/día.

Precauciones:

Interacciones medicamentosas: En un estudio de interacción en voluntarios hombres sanos, fluconazol aumentó el tiempo de protrombina después de la administración de anticoagulantes warfarínicos. A pesar de que la magnitud del cambio fue pequeña (12 %), se recomienda un cuidadoso monitoreo del tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

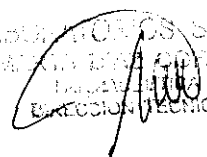
Fluconazol prolonga la vida media en plasma de las sulfonilureas orales administradas en forma simultánea (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. Fluconazol y las sulfonilureas orales pueden ser coadministrados en pacientes diabéticos, pero debe tenerse en cuenta la posibilidad de un episodio de hipoglucemia.

En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de hidroclorotiazida en dosis múltiples a voluntarios sanos que recibían fluconazol, aumentó las concentraciones plasmáticas de éste en un 40 %. Un efecto de esta magnitud no debiera motivar un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que lo reciben junto con diuréticos, a pesar de lo cual se debe tener en cuenta.

La administración conjunta de fluconazol y fenitoina puede aumentar los niveles de ésta a un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar conjuntamente ambas drogas, los niveles de fenitoina deben ser controlados y su dosis ajustada para mantener los niveles terapéuticos.

Se llevaron a cabo dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado con dosis múltiples de fluconazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel de la hormona en el estudio con la administración de 50 mg de fluconazol, mientras que con una


Miriam Patricia Juárez
Apoderada


OSCAR FLORES SIERRA
MEDICO ESPECIALISTA EN
LABORATORIO
DIRECCION TECNICA

dosis diaria de 200 mg, las áreas bajo las curvas de etinilestradiol y levonorgestrel aumento un 40 % y un 24 %, respectivamente. Por lo tanto, fluconazol, en esta dosificación, es improbable que produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Estudios de interacción han demostrado que cuando fluconazol oral es coadministrado con la comida, cimetidina, antiácidos o luego de una irradiación corporal total para el trasplante de médula ósea, no ocurre ninguna alteración clínica significativa en su absorción.

La administración conjunta de fluconazol y rifampicina da como resultado una disminución del 25 % en el área bajo la curva y en una vida media más corta (en un 20 %). En los pacientes que reciben en forma simultánea rifampicina se debe considerar un aumento de la dosis de fluconazol.

En un estudio farmacocinético en pacientes con trasplante renal, se encontró que 200 mg diarios de fluconazol incrementaba en forma lenta las concentraciones de ciclosporina. Pero en otro estudio, con dosis múltiples de 100 mg diarios, fluconazol no afectó los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplantes de médula. Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que reciben fluconazol.

En un estudio de interacción controlado por placebo, la administración de 200 mg de fluconazol durante 14 días produjo una disminución del 18 % en el porcentaje de la tasa media de depuración de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad por ella, deben ser observados por si presentan signos de toxicidad con teofilina mientras estén recibiendo fluconazol y modificar apropiadamente la terapia si se presentan signos de toxicidad.

Dos estudios cinéticos resultaron en un incremento de los niveles de zidovudina más probablemente causados por la disminución de la conversión de zidovudina en su mayor metabolito. Un estudio determinó los niveles de zidovudina en pacientes con SIDA antes y después de la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 15 días. Hubo un incremento significativo en el AUC (20 %) de zidovudina. Un segundo estudio randomizado, de dos períodos, de 2 tratamientos cruzados, examinó los niveles de zidovudina en pacientes infectados por HIV. En dos ocasiones, separadas por 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada 8 horas con o sin 400 mg diarios de fluconazol durante 7 días. El AUC de zidovudina se incrementó significativamente (74 %) durante la coadministración con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados para el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con la zidovudina.

Los profesionales deben estar informados de que los estudios de interacción droga-droga con otros medicamentos no han sido realizados; pero tales interacciones pueden ocurrir

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses con

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LABORATORIOS SZAMA
AV. LA PAZ 1000
MEXICO D.F.
REGISTRADO EN
SECRETARÍA DE SALUD

dosis de 2,5, 5 ó 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada a humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares.

Fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en tests para mutagénesis en 4 cepas de *S. typhimurium*, y en el sistema L5178Y de linfoma de ratón. Los estudios de citogenética in vivo (células de médula ósea de múridos, después de la administración oral de fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a 1000 µg/ml de fluconazol) no registraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

Fluconazol no afectó la fertilidad de ratas de ambos sexos tratadas con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5, 25 ó 75 mg/kg, aunque el comienzo del parto se vio levemente retrasado en las hembras que recibieron 20 mg/kg p.o. En un estudio perinatal i.v. en ratas que recibieron dosis de 5, 20 y 40 mg/kg, se observaron distocia y prolongación del parto en algunas hembras que recibieron 20 mg/kg (aproximadamente 5 a 15 veces la dosis recomendada a humanos) y 40 mg, pero no en las que recibieron 5 mg/kg. Los disturbios en el parto se reflejaron en un leve aumento en el número de crías nacidas a término y en una disminución de la sobrevivencia de los recién nacidos cuyas madres habían recibido estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto concuerdan con la propiedad de disminución de los estrógenos de altas dosis de fluconazol. Tal cambio hormonal se ha observado en las mujeres tratadas con fluconazol.

Uso durante el embarazo: En animales se han observado efectos adversos fetales sólo con una dosificación asociada con toxicidad materna. Estos hallazgos no son considerados relevantes para fluconazol cuando se lo utiliza a la dosis terapéutica. Sin embargo, el producto está contraindicado en el embarazo o en mujeres que podrían quedar embarazadas, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.

Uso durante la lactancia: Fluconazol es encontrado en la leche materna en concentraciones similares al plasma; por lo tanto, no se recomienda su uso en las madres en período de lactación.

Manejo de automóviles/uso de maquinarias riesgosas: La experiencia con el uso de fluconazol indica que la terapéutica con esta droga no deteriora la habilidad de los enfermos para conducir automóviles o usar maquinarias.

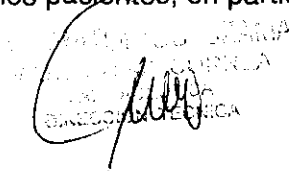
Reacciones adversas:

El producto es en general bien tolerado. Los efectos adversos más comunes están asociados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea y flatulencia.

Después de los síntomas gastroduodenales, el efecto adverso más común observado es el rash. La cefalea ha sido relacionada con fluconazol. En algunos pacientes, en particular



Miriam Patricia Juárez
Apoderada



aquellos con severas enfermedades subyacentes como SIDA o cáncer, aparecieron cambios en las funciones renales y en las pruebas hematológicas se observaron anomalías hepáticas (ver Advertencias) durante el tratamiento con fluconazol y agentes comparativos, pero su significado clínico y relación con el tratamiento se desconocen. En condiciones donde la asociación causal con fluconazol es incierta, han ocurrido desórdenes exfoliativos cutáneos (ver Advertencias), convulsiones, leucopenia, trombocitopenia y alopecia.

Se han informado también hipercolesterolemia, hipergliceridemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia con el uso de fluconazol.

En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxia.

Sobredosis:

En ratas y ratones que recibieron dosis muy altas de fluconazol, los efectos clínicos en ambas especies incluyeron: disminución de la motilidad y respiración, ptosis, lacrimación, salivación, incontinencia urinaria, pérdida de reflejos y cianosis; la muerte algunas veces estuvo precedida por convulsiones clónicas.

Ante una sobredosis, puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de sostén y lavado gástrico si fuera necesario). Fluconazol es excretado principalmente en la orina: una diuresis forzada tal vez provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas disminuye los niveles en plasma en alrededor del 50 %.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.

Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

Presentaciones:

Comprimidos de 50 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.

Comprimidos de 100 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.


Comprimidos de 150 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.

Comprimidos de 200 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.

Laboratorios Szama

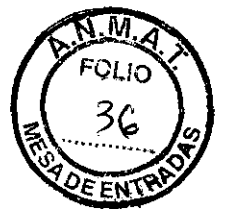


Miriam Patricia Juárez
Apodara



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE FARMACOS
DIRECCIÓN TÉCNICA

0462



Lafuente 161- CP 1406 - Capital Federal

Directora Técnica: Marta Díaz Correa

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR A TEMPERATURAS ENTRE 15°C Y 30°C EN LUGAR SECO
Y DENTRO DEL BLISTER

Miriam Patricia Juárez
Apoderada