



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

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

DISPOSICIÓN N° **0822**

BUENOS AIRES, 10 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020738-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROUX OCEFA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FLUCONAZOL R.O. / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: - SOLUCIÓN ESTÉRIL Y APIRÓGENA PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 200 mg/100 ml - COMPRIMIDOS 50 mg - 100 mg - 200 mg; autorizado por el Certificado N° 45.108.

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

Que a fojas 79 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Handwritten signature or initials.



DISPOSICIÓN N° **0822**

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 3 a 38, desglosando de fojas 3 a 8, y 21 a 26, para la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL R.O. / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: -SOLUCIÓN ESTÉRIL Y APIRÓGENA PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 200 mg/100 ml - COMPRIMIDOS 50 mg - 100 mg - 200 mg, propiedad de la firma ROUX OCEFA S.A., anulando los anteriores.

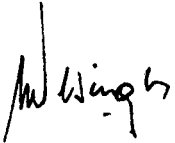
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.108 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

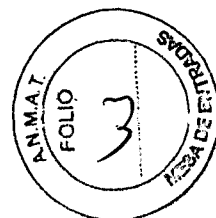
Expediente N° 1-0047-0000-020738-11-9

DISPOSICIÓN N° **0822**

js


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





PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

FLUCONAZOL R.O.
FLUCONAZOL
200 mg/100 ml
Solución Estéril y Apirógena para Perfusión Intravenosa
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada 100 ml de solución contiene: Fluconazol 200 mg; cloruro de sodio 900 mg; agua para inyectables c.s.
Osmolaridad teórica: 315 mOsm/l

ACCION TERAPEUTICA

Antimicótico.

Código ATC: J02AC

INDICACIONES

Tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica. Candidiasis diseminada. Meningitis criptocócica.
Profilaxis de la candidiasis en pacientes sometidos a transplante de médula ósea que reciben quimioterapia citotóxica y/o radioterapia.

ACCION FARMACOLOGICA

Fungistático. Inhibe la 14- alfa esterol demetilasa fúngica, sistema enzimático dependiente del citocromo P450 microsomal.

FARMACOCINETICA

El volumen aparente de distribución del fluconazol se aproxima al agua corporal total y se ha demostrado que penetra en todos los fluidos estudiados.

La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

En pacientes con meningitis fúngica, las concentraciones de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80% de las concentraciones plasmáticas correspondientes. Se excreta principalmente por riñón como droga sin metabolizar en un 80% y como metabolitos en un 11%.

La farmacocinética del fluconazol se modifica notablemente por reducción en la función renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Candidiasis orofaríngea: 200 mg el primer día, luego 100 mg una vez por día durante al menos dos semanas. Si bien la mejoría clínica se resuelve dentro de los días siguientes es importante continuar con el tratamiento para evitar recaídas.

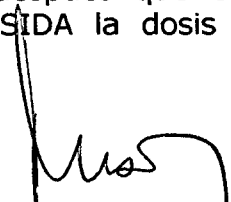
Candidiasis esofágica: 200 mg el primer día. Luego 100 mg una vez por día durante un mínimo de tres semanas y no menos de dos semanas después de la resolución de los síntomas. Pueden usarse dosis de hasta 400 mg una vez al día dependiendo de la respuesta clínica. El tratamiento debe continuar durante tres semanas o por al menos dos semanas después de la desaparición de los síntomas.

Candidiasis sistémica (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía): las dosis terapéuticas óptimas y la duración de la terapia no han sido establecidas. En estudios abiertos con pequeño número de pacientes, se han utilizado dosis de hasta 400 mg/día.

Infecciones del tracto urinario y peritonitis: para las infecciones urinarias por Candida y peritonitis se han utilizado dosis diarias de 50 a 200 mg.

Meningitis criptocócica: 400 mg el primer día. Luego continuar con 200 a 400 mg una vez por día, durante por lo menos 10 a 12 semanas después que el cultivo de líquido cefalorraquídeo sea negativo. En los pacientes con SIDA la dosis recomendada para impedir la recidiva es de 200 mg una vez por día.


ROUX - OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHULACERO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9536

Niños

Seguir el siguiente esquema de equivalencia de dosis entre adultos y niños:

Pacientes pediátricos	Pacientes adultos
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12mg/kg*	400 mg

*Algunos niños mayores pueden tener un clearance similar al de los adultos. La dosis total no debe superar los 600 mg

En niños de hasta dos semanas de vida utilizar las mismas dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 hs. Posteriormente se deben utilizar las mismas dosis en forma diaria.

Candidiasis orofaríngea: la dosis recomendada en niños es de 6 mg/kg durante el primer día continuando con 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento debe continuar por al menos 2 semanas para evitar la recaída.

Candidiasis esofágica: la dosis inicial es de 6 mg/kg el primer día, continuando con 3 mg/kg una vez al día durante tres semanas o por lo menos hasta dos semanas después de desaparecidos los síntomas. El médico puede incrementar la dosis hasta 12 mg/kg por día, basado en la respuesta del paciente al tratamiento.

Candidiasis sistémica: para el tratamiento de candidemia y de infecciones diseminadas por *Candida*, se ha utilizado en un pequeño número de niños, una dosis diarias de 6-12 mg/kg.

Meningitis criptocócica: para el tratamiento de una meningitis aguda, la dosis recomendada es de 12 mg/kg el primer día, seguido por 6 mg/kg una vez al día. De acuerdo a la respuesta del paciente al tratamiento y basado en el criterio médico, la dosis puede incrementarse a 12 mg/kg una vez al día. La duración del tratamiento es de 10-12 semanas después de que el cultivo de líquido cefalorraquídeo sea negativo. Para evitar una recaída en niños afectados con SIDA, la dosis recomendada es de 6 mg/kg una vez al día.

Pacientes con insuficiencia renal

El Fluconazol, claramente se elimina por riñón sin cambios. En el caso de pacientes que reciben dosis múltiples y que padecen de insuficiencia renal, la dosis inicial de carga a administrar es de 50 a 400 mg. Luego de administrar esa dosis, continuar con el siguiente esquema posológico que se adecuará a la indicación a tratar

Clearance de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50 (sin diálisis)	50%
Pacientes en diálisis	100% después de cada sesión de diálisis

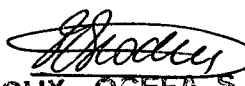
Profilaxis en pacientes que recibirán trasplante de médula ósea

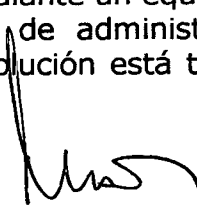
La dosis recomendada para prevención de Candidiasis en pacientes que recibirán trasplante de médula ósea es de 400mg/día. En aquellos pacientes en los que se espera que alcancen una severa granulocitopenia (menos de 500 neutrófilos/mm³) comenzar la profilaxis varios días antes de la neutropenia prevista y continuar el tratamiento durante siete días después que el recuento de neutrófilos sea superior a 1000 células /mm³.

Modo de administración

La infusión intravenosa de FLUCONAZOL R.O. debe ser administrada a una velocidad máxima de 200 mg/hora, dado como infusión continua.

La vía de aplicación es exclusivamente intravenosa mediante un equipo estéril adecuado. El producto debe inspeccionarse visualmente antes de administrar para descartar la presencia de partículas. No utilice el producto si la solución está turbia o presenta algún precipitado.


ROUX - OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636

4²

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad al Fluconazol u otros azoles y a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Está contraindicada la coadministración de fluconazol con terfenadina, cisaprida, pimozide, quinidina y astemizol.

Contraindicación parcial: embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Embarazo: algunos casos fueron informados de producir un raro patrón de anomalías congénitas en el recién nacido cuando fueron expuestos a altas dosis de fluconazol (400-800 mg/día) durante el primer trimestre de la gestación. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con fluconazol debe advertirse del daño potencial al que está expuesto el feto. Las alteraciones observadas fueron: braquicefalia, facies anormales, desarrollo anormal del cráneo, paladar hendido, alteraciones de huesos largos (fémur), costillas finas, artrogriposis y enfermedades congénitas del corazón.

Daño hepático: el fluconazol ha sido asociado a raros casos de toxicidad hepática grave. No hubo relación entre la dosis diaria recibida, la duración del tratamiento, sexo o edad del paciente y no siempre pudo revertirse al discontinuar la terapia. Se debe controlar la funcionalidad hepática de los pacientes que se encuentran en tratamiento por la posibilidad de desarrollar daño hepático severo. En caso de que haya signos clínicos y síntomas de enfermedad hepática, discontinuar el tratamiento.

Anafilaxia: raramente se ha informado anafilaxia.

Dermatológico: algunos pacientes, en raros casos, han desarrollado desórdenes exfoliativos de la piel. En aquellos que durante el tratamiento presentan erupciones deberán ser observados de cerca y si las lesiones progresan el tratamiento debe ser discontinuado.

PRECAUCIONES

Generales: algunos azoles han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la etapa de post comercialización se han observados raros casos de prolongación del QT y torsadas de pointes en pacientes que estaban tomando fluconazol. La mayoría de estos informes involucraban pacientes con múltiples factores de riesgo, tales como enfermedades cardíacas estructurales, anomalías electrolíticas y medicaciones concomitantes que pudieron haber contribuido.

El fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.

El uso de fluconazol junto con eritromicina incrementa el riesgo potencial de cardiotoxicidad y como consecuencia, el de una muerte súbita cardíaca. Esta combinación debe ser evitada.

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal.

Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y moderado del CYP3A4. Deben observarse minuciosamente aquellos pacientes que además reciben drogas que se metabolizan por estos sistemas enzimáticos y que poseen una ventana terapéutica estrecha.

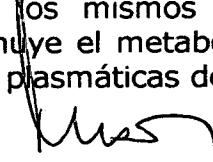
Interacciones medicamentosas:

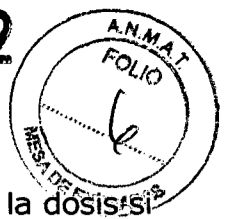
El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450. Por lo tanto hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos que son administrados al mismo tiempo que fluconazol y que también son metabolizados por el CYP2C9 y el CYP3A4. El efecto inhibitorio de la enzima persiste durante 4 - 5 días después de discontinuar la administración de fluconazol.

Se ha observado una interacción clínica y potencialmente significativa entre el fluconazol y las siguientes agentes: hipoglucemiantes orales, anticoagulantes del tipo cumarina, fenitoína, ciclosporina, rifampicina, teofilina, terfenadina, cisaprida, astemizol, rifabutina, voriconazole, tacrolimus, benzodiazepinas de corta acción, triazolam, anticonceptivos orales, pimozide, hidroclortiazida, alfentanil, amitriptilina, nortriptilina, anfotericina B, azitromicina, carbamazepina, bloqueante de los canales de calcio, celecoxib, ciclofosfamida, fentanil, halofantrine, inhibidores de HMG-Coa, losartan, metadona, AINES, prednisona, saquinavir, sirolimus, vinca alcaloides, vitamina A, zidovudina.

Hipoglucemiantes orales: el uso concomitante de los mismos con fluconazol podría desencadenar una hipoglucemia. El fluconazol disminuye el metabolismo de tolbutamida, gliburida y glipizida, aumentando las concentraciones plasmáticas de los mismos. Si se usa


ROUX - OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636



fluconazol conjuntamente con otras sulfonilureas, controlar la glucemia y ajustar la dosis si es necesario.

Anticoagulantes del tipo de la cumarina: el uso conjunto puede incrementar el tiempo de protrombina. Se recomienda un cuidadoso control.

Fenitoína: el fluconazol puede incrementar su concentración plasmática.

Ciclosporina: el fluconazol puede incrementar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con o sin insuficiencia renal. Monitorear los niveles de ciclosporina y la creatinina sérica en los pacientes que reciban fluconazol junto a ciclosporina.

Rifampicina: incrementa el metabolismo del fluconazol. De acuerdo a las circunstancias clínicas, se deberá incrementar la dosis de fluconazol cuando se administra en forma conjunta con rifampicina.

Teofilina: el fluconazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina. Efectuar el monitoreo sérico de teofilina.

Terfenadina: la combinación de fluconazol a dosis de 400 mg o mayores por día junto a terfenadina está contraindicada. Se ha observado arritmias cardíacas serias secundarias a una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg por día con terfenadina, deberá ser cuidadosamente monitoreada.

Cisaprida y Astemizol: El uso conjunto de fluconazol con cisaprida, astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 podría provocar elevación de las concentraciones séricas de estas drogas. Existen informes de alteraciones cardíacas incluyendo las torsadas de punto en pacientes a los que se les administró fluconazol y cisaprida.

Rifabutina: puede aumentar la aparición de reacciones adversas (uveítis) por aumento de sus concentraciones y la de su metabolito activo. Monitorear cuidadosamente.

Zidovudina: existe riesgo de aumento de reacciones adversas por elevación de su concentración. Monitorear cuidadosamente.

Voriconazol: evitar la administración conjunta con fluconazol. Observar por reacciones adversas y toxicidad relacionada al voriconazol, especialmente si el tratamiento ha comenzado dentro de las 24 hs de la última dosis de fluconazol.

Tacrolimus: aumenta su concentración debido a inhibición de su metabolismo por inhibición del CYP3A4 a nivel intestinal.

Benzodiazepinas de acción corta: aumenta el efecto del midazolam cuando se administra fluconazol por vía oral más que por vía intravenosa. Debe considerarse, en estos casos, una disminución de la dosis de las benzodiazepinas. También aumenta el AUC del triazolam por inhibición de su metabolismo.

Anticonceptivos orales: se ha observado un AUC con aumentos de un 40% para el etinilestradiol y un 24% para levonorgestrel cuando se usaron dosis de 200 mg de fluconazol.

Pimozide: se supone que el fluconazol inhibe su metabolismo. El aumento de pimozide en plasma podría producir una prolongación del intervalo QT y raramente torsadas de pointes.

Hidroclorotiazida: la administración conjunta produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de fluconazol.

Alfentanilo: se observó una reducción del clearance y del volumen de distribución así como una prolongación del T1/2 del alfentanilo a continuación de un tratamiento concomitante con fluconazol, debido a un posible mecanismo de acción de inhibición del CYP3A4 por parte del fluconazol. De ser necesario el uso simultáneo de ambas drogas, se deberá ajustar la dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: el fluconazol incrementa el efecto de ambas drogas. Se debe medir las concentraciones de la 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina, al inicio de la terapia combinada y hasta una semana después.

Carbamazepina: el fluconazol inhibe su metabolismo. Hay riesgo de desarrollar toxicidad de carbamazepina. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis de la misma.

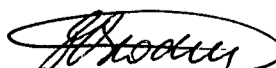
Bloqueantes de los canales de calcio: el fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda observar cuidadosamente por aparición de eventos adversos.

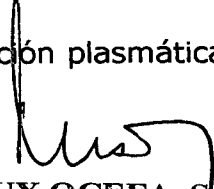
Celecoxib: puede ser necesario reducir su dosis a la mitad.

Ciclofosfamida: la terapia combinada puede incrementar la bilirrubina y la creatinina séricas.

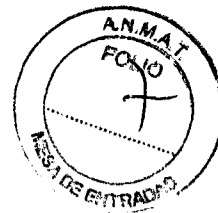
Fentanilo: se observó que el fluconazol retrasa la eliminación de fentanilo. La elevación del mismo puede conducir a una depresión respiratoria. Se informó de un caso fatal con el uso combinado de ambas drogas.

Halofantrino: se observó un incremento de su concentración plasmática debido a un efecto inhibitorio sobre el citocromo CYP3A4.


ROUX - OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apócrada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636

0822



Inhibidores de la HMG-Coa reductasa: el riesgo de desarrollar miopatías y rabdomiolisis es mayor cuando la administración es conjunta con estos inhibidores (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, etc). Discontinuar su administración si se sospecha de una afección de este tipo o hay una elevación de la creatinina kinasa.

Losartan: el fluconazol inhibe el paso del losartan a su metabolito activo, por tanto los pacientes deben controlar continuamente su presión arterial al utilizar la terapia combinada de ambas drogas.

Metadona: fluconazol incrementa la concentración sérica de esta droga. Puede ser necesario ajustar la dosis de la metadona.

AINEs: la administración conjunta con fluconazol incrementa la Cmax y el AUC de los antiinflamatorios no esteroides. Estas observaciones indican que hay un aumento de la exposición sistémica de los mismos y por tanto se recomienda observar la aparición de signos de toxicidad. Para evitar que esto suceda, será necesario ajustar la dosis empleada para los AINEs.

Prednisona: aquellos pacientes que reciben tratamientos a largo plazo de ambas medicaciones pueden desarrollar insuficiencia corticoadrenal cuando se suspende la administración de fluconazol.

Saquinavir: el fluconazol aumenta el AUC del saquinavir en alrededor del 50% y el Cmax en un 55%, disminuye el clearance de saquinavir en un 50% por inhibición del metabolismo hepático. Ajustar la posología de saquinavir cuando sea necesario.

Sirolimus: el fluconazol inhibe el metabolismo del sirolimus via CYP3A4 y la P-glicoproteína e incrementa sus concentraciones plasmáticas.

Zidovudina: el fluconazol aumenta la Cmax y el AUC de la zidovudina en un 84% y 74% respectivamente, disminuyendo un 45% el clearance de la misma. Su vida media se prolongó un 128% en la terapia combinada de ambas drogas. La posología de la zidovudina debe ser modificada para evitar la aparición de efectos adversos.

Embarazo y lactancia:

EL fluconazol no debe usarse durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con fluconazol debe advertirse del daño potencial al que está expuesto el feto.

Esta droga se secreta en la leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas. Por lo tanto, el uso de fluconazol en madres en período de lactancia no está recomendado.

REACCIONES ADVERSAS

FLUCONAZOL R.O., por lo general, es bien tolerado.

Durante el tratamiento con fluconazol, se han observado algunos cambios hematológicos y alteraciones en la funcionalidad renal y hepática, particularmente en pacientes con serias enfermedades subyacentes tales como SIDA y cáncer. El significado clínico de estos hallazgos es desconocido.

En pacientes que han recibido una terapia con fluconazol durante 7 días o más se observó: náuseas 3,7%, dolor de cabeza 1,9%, rash cutáneo 1,8%, vómitos 1,7%, dolor abdominal 1,7%, diarrea 1,5%.

Los pacientes en tratamiento pueden sufrir afecciones hepáticas que van desde un ligero aumento de las transaminasas hasta hepatitis clínica, colestasis y falla hepática fulminante, especialmente aquellos con afecciones subyacentes (SIDA y cáncer) que están recibiendo múltiples tratamientos.

La experiencia post comercialización es la siguiente:

Inmunología: raros casos de anafilaxis (incluyendo angioedema, edema facial y prurito).

Generales: astenia, fatiga, fiebre.

Cardiovascular: prolongación del espacio QT, torsadas de pointes (ver PRECAUCIONES)

Sistema Nervioso Central: convulsiones, mareos.

Sistema Hematopoyético y Linfático: leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Metabolismo: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia.

Sistema Gastrointestinal: colestasis, boca seca, daño hepatocelular, dispepsia, vómitos.

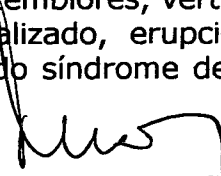
Sentidos: alteración del gusto

Sistema musculoesquelético: mialgias.

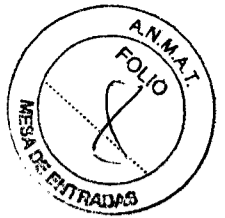
Sistema Nervioso: insomnio, parestesias, somnolencia, temblores, vértigo.

Sistema Cutáneo: exantema pustuloso agudo generalizado, erupción, aumento de la sudoración, desórdenes exfoliativos de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.


ROUX - OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apocerada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636

0822



En los pacientes pediátricos, la incidencia (13%) y tipo de eventos adversos registrados fueron similares al de los adultos: vómitos 5%, dolor abdominal (3%), náuseas (2%) y diarrea (2%). Los hallazgos de laboratorio asociados al tratamiento fueron: elevaciones de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.

SOBREDOSIFICACION

En caso de sobredosificación realizar tratamiento de soporte.

El fluconazol se elimina en gran parte por orina. Tres horas de hemodiálisis disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%

Concurrir o comunicarse con los Centros de Toxicología: Htal. de Pediatría Ricardo Gutiérrez, (011) 4962-6666/2247; Htal Alejandro Posadas, (011) 4654-6648; 4658-7777.

PRESENTACION

Apirofusor plástico con 100 ml de solución

Conservar a temperatura de entre 5° y 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo estricta vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Última revisión autorizada:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro 45.108

Director Técnico: Dr. Néstor Chillado - Farmacéutico

ROUX- OCEFA S.A.

Investigación y Producción: Medina 138 - Buenos Aires

Ventas e Información Científica: Montevideo 79 - Buenos Aires

Tel 4383-0067

info@roux-ocefa.com

www.roux-ocefa.com

ROUX - OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Apoderada

ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
DIRECTOR TECNICO
Lº8 Fº10 MAT. 9636

0822



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

FLUCONAZOL R.O.
FLUCONAZOL
Comprimidos
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FORMULA

Comprimidos 50 mg

Cada comprimido contiene: Fluconazol 50 mg. Excipientes: almidón 45 mg; lactosa 27,49 mg; celulosa microcristalina 20 mg; povidona 5 mg; colorante eritrosina 10 mcg; estearato de magnesio 5 mg.

Comprimidos 100 mg

Cada comprimido contiene: Fluconazol 100 mg. Excipientes: almidón 90 mg; lactosa 54,98 mg; celulosa microcristalina 40 mg; povidona 10 mg; colorante eritrosina 20 mcg; estearato de magnesio 5 mg.

Comprimidos 200 mg

Cada comprimido contiene: Fluconazol 200 mg. Excipientes: almidón 180 mg; lactosa 109,96 mg; celulosa microcristalina 80 mg; povidona 20 mg; colorante eritrosina 40 mcg; estearato de magnesio 10 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antimicótico.

Código ATC: J02AC

INDICACIONES

Tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica. Candidiasis diseminada. Meningitis criptocócica. Tratamiento de la candidiasis vaginal.

Profilaxis de la candidiasis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que reciben quimioterapia citotóxica y/o radioterapia.

ACCION FARMACOLOGICA

Fungistático. Inhibe la 14- alfa esterol demetilasa fúngica, sistema enzimático dependiente del citocromo P450 microsomal.

FARMACOCINETICA

El volumen aparente de distribución del fluconazol se aproxima al agua corporal total y se ha demostrado que penetra en todos los fluidos estudiados.

La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

En pacientes con meningitis fúngica, las concentraciones de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80% de las concentraciones plasmáticas correspondientes. Se excreta principalmente por riñón como droga sin metabolizar en un 80% y como metabolitos en un 11%.

La farmacocinética del fluconazol se modifica notablemente por reducción en la función renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

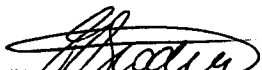
Siendo la absorción de fluconazol rápida y completa, la dosis diaria se administra en una sola toma.

En general, durante el primer día de tratamiento, se recomienda una dosis de carga de dos veces la dosis diaria para llegar a concentraciones plasmáticas cercanas al equilibrio estacionario durante el segundo día de tratamiento.

Adultos

Candidiasis orofaríngea: 200 mg el primer día, luego 100 mg una vez por día durante al menos dos semanas. Si bien la mejoría clínica se resuelve dentro de los días siguientes es importante continuar con el tratamiento para evitar recaídas.

Candidiasis esofágica: 200 mg el primer día. Luego 100 mg una vez por día durante un mínimo de tres semanas y no menos de dos semanas después de la resolución de los


ROUX OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Acondorada


ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
DIRECTOR TECNICO
L°8 F°10 MAT. 9636

síntomas. Pueden usarse dosis de hasta 400 mg una vez al día dependiendo de la respuesta clínica. El tratamiento debe continuar durante tres semanas o por al menos dos semanas después de la desaparición de los síntomas.

Candidiasis vaginal: la dosis recomendada es de 150 mg de Fluconazol como una única dosis vía oral.

Candidiasis sistémica (incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía): las dosis terapéuticas óptimas y la duración de la terapia no ha sido establecida. En estudios abiertos con pequeño número de pacientes, se han utilizado dosis de hasta 400 mg/día.

Infecciones del tracto urinario y peritonitis: para las infecciones urinarias por *Candida* y peritonitis se han utilizado dosis diarias de 50 a 200 mg.

Meningitis criptocócica: 400 mg el primer día. Luego continuar con 200 a 400 mg una vez por día, durante por lo menos 10 a 12 semanas después que el cultivo de líquido cefalorraquídeo sea negativo. En los pacientes con SIDA la dosis recomendada para impedir la recidiva es de 200 mg una vez por día.

Niños

Seguir el siguiente esquema de equivalencia de dosis entre adultos y niños:

Pacientes pediátricos	Pacientes adultos
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12mg/kg*	400 mg

*Algunos niños mayores pueden tener un clearance similar al de los adultos. La dosis total no debe superar los 600 mg

Candidiasis orofaríngea: la dosis recomendada en niños es de 6 mg/kg durante el primer día continuando con 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento debe continuar por al menos 2 semanas para evitar la recaída.

Candidiasis esofágica: la dosis inicial es de 6 mg/kg el primer día, continuando con 3 mg/kg una vez al día durante tres semanas o por lo menos hasta dos semanas después de desaparecidos los síntomas. El médico puede incrementar la dosis hasta 12 mg/kg por día, basado en la respuesta del paciente al tratamiento.

Candidiasis sistémica: para el tratamiento de candidemia y de infecciones diseminadas por *Candida*, se ha utilizado en un pequeño número de niños, una dosis diarias de 6-12 mg/kg.

Meningitis criptocócica: para el tratamiento de una meningitis aguda, la dosis recomendada es de 12 mg/kg el primer día, seguido por 6 mg/kg una vez al día. De acuerdo a la respuesta del paciente al tratamiento y basado en el criterio médico, la dosis puede incrementarse a 12 mg/kg una vez al día. La duración del tratamiento es de 10-12 semanas después de que el cultivo de líquido cefalorraquídeo sea negativo. Para evitar una recaída en niños afectados con SIDA, la dosis recomendada es de 6 mg/kg una vez al día.

Pacientes con insuficiencia renal

El Fluconazol, claramente se elimina por riñón sin cambios. En el caso de pacientes que reciben dosis múltiples y que padecen de insuficiencia renal, la dosis inicial de carga a administrar es de 50 a 400 mg. Luego de administrar esa dosis, continuar con el siguiente esquema posológico que se adecuará a la indicación a tratar

Clearance de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50 (sin diálisis)	50%
Pacientes en diálisis	100% después de cada sesión de diálisis

Profilaxis en pacientes que recibirán trasplante de médula ósea

La dosis recomendada para prevención de Candidiasis en pacientes que recibirán trasplante de médula ósea es de 400mg/día. En aquellos pacientes en los que se espera que alcancen una severa granulocitopenia (menos de 500 neutrófilos/mm³) comenzar la profilaxis varios días antes de la neutropenia prevista y continuar el tratamiento durante siete días después que el recuento de neutrófilos sea superior a 1000 células /mm³.



CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad al Fluconazol u otros azoles y a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Está contraindicada la coadministración de fluconazol con terfenadina, cisaprida, pimozide, quinidina y astemizol.

Contraindicación parcial: embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Embarazo: algunos casos fueron informados de producir un raro patrón de anomalías congénitas en el recién nacido cuando fueron expuestos a altas dosis de fluconazol (400-800 mg/día) durante el primer trimestre de la gestación. Si el paciente queda embarazado durante el tratamiento con fluconazol debe advertirse del daño potencial al que está expuesto el feto. Las alteraciones observadas fueron: braquicefalia, facies anormales, desarrollo anormal del cráneo, paladar hendido, alteraciones de huesos largos (fémur), costillas finas, artrogriposis y enfermedades congénitas del corazón.

Daño hepático: el fluconazol ha sido asociado a raros casos de toxicidad hepática grave. No hubo relación entre la dosis diaria recibida, la duración del tratamiento, sexo o edad del paciente y no siempre pudo revertirse al discontinuar la terapia. Se debe controlar la funcionalidad hepática de los pacientes que se encuentran en tratamiento por la posibilidad de desarrollar daño hepático severo. En caso de que haya signos clínicos y síntomas de enfermedad hepática, discontinuar el tratamiento.

Anafilaxia: raramente se ha informado anafilaxia.

Dermatológico: algunos pacientes, en raros casos, han desarrollado desórdenes exfoliativos de la piel. En aquellos que durante el tratamiento presentan erupciones deberán ser observados de cerca y si las lesiones progresan el tratamiento debe ser discontinuado.

Este medicamento contiene eritrosina como colorante.

PRECAUCIONES

Generales: algunos azoles han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la etapa de post comercialización se han observados raros casos de prolongación del QT y torsadas de pointes en pacientes que estaban tomando fluconazol. La mayoría de estos informes involucraban pacientes con múltiples factores de riesgo, tales como enfermedades cardíacas estructurales, anomalías electrolíticas y medicaciones concomitantes que pudieron haber contribuido.

El fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.

El uso de fluconazol junto con eritromicina incrementa el riesgo potencial de cardiotoxicidad y como consecuencia, el de una muerte súbita cardíaca. Esta combinación debe ser evitada.

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal.

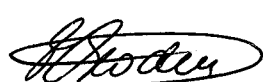
Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y moderado del CYP3A4. Deben observarse minuciosamente aquellos pacientes que además reciben drogas que se metabolizan por estos sistemas enzimáticos y que poseen una ventana terapéutica estrecha.

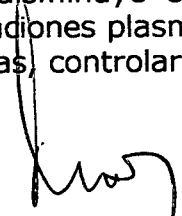
Interacciones medicamentosas:

Fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450. Por lo tanto hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos que son administrados al mismo tiempo que fluconazol y que también son metabolizados por el CYP2C9 y el CYP3A4. El efecto inhibitorio de la enzima persiste durante 4 - 5 días después de discontinuar la administración de fluconazol.

Se ha observado una interacción clínica y potencialmente significativa entre el fluconazol y las siguientes agentes: hipoglucemiantes orales, anticoagulantes del tipo cumarina, fenitoína, ciclosporina, rifampicina, teofilina, terfenadina, cisaprida, astemizol, rifabutina, voriconazole, tacrolimus, benzodiazepinas de corta acción, triazolam, anticonceptivos orales, pimozide, hidroclortiazida, alfentanil, amitriptilina, nortriptilina, anfotericina B, azitromicina, carbamazepina, bloqueante de los canales de calcio, celecoxib, ciclofosfamida, fentanil, halofantrine, inhibidores de HMG-Coa, losartan, metadona, AINES, prednisona, saquinavir, sirolimus, vinca alcaloides, vitamina A, zidovudina.

Hipoglucemiantes orales: el uso concomitante de los mismos con fluconazol podría desencadenar una hipoglucemia. Fluconazol disminuye el metabolismo de tolbutamida, gliburida y glipizida, aumentando las concentraciones plasmáticas de los mismos. Si se usa fluconazol conjuntamente con otras sulfonilureas, controlar la glucemia y ajustar la dosis si es necesario.


ROUX-OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636



Anticoagulantes del tipo de la cumarina: el uso conjunto puede incrementar el tiempo de protrombina. Se recomienda un cuidadoso control.

Fenitoína: el fluconazol puede incrementar su concentración plasmática.

Ciclosporina: el fluconazol puede incrementar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con o sin insuficiencia renal. Monitorear los niveles de ciclosporina y la creatinina sérica en los pacientes que reciban fluconazol junto a ciclosporina.

Rifampicina: incrementa el metabolismo del fluconazol. De acuerdo a las circunstancias clínicas, se deberá incrementar la dosis de fluconazol cuando se administra en forma conjunta con rifampicina.

Teofilina: el fluconazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina. Efectuar el monitoreo sérico de teofilina.

Terfenadina: la combinación de fluconazol a dosis de 400 mg o mayores por día junto a terfenadina está contraindicada. Se ha observado arritmias cardíacas serias secundarias a una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg por día con terfenadina, deberá ser cuidadosamente monitoreada.

Cisaprida y Astemizol: El uso conjunto de fluconazol con cisaprida, astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 podría provocar elevación de las concentraciones séricas de estas drogas. Existen informes de alteraciones cardíacas incluyendo las torsadas de punto en pacientes a los que se les administró fluconazol y cisaprida.

Rifabutina: puede aumentar la aparición de reacciones adversas (uveítis) por aumento de sus concentraciones y la de su metabolito activo. Monitorear cuidadosamente.

Zidovudina: existe riesgo de aumento de reacciones adversas por elevación de su concentración. Monitorear cuidadosamente.

Voriconazol: evitar la administración conjunta con fluconazol. Observar por reacciones adversas y toxicidad relacionada al voriconazol, especialmente si el tratamiento ha comenzado dentro de las 24 hs de la última dosis de fluconazol.

Tacrolimus: aumenta su concentración debido a inhibición de su metabolismo por inhibición del CYP3A4 a nivel intestinal.

Benzodiazepinas de acción corta: aumenta el efecto del midazolam cuando se administra fluconazol por vía oral más que por vía intravenosa. Debe considerarse, en estos casos, una disminución de la dosis de las benzodiazepinas. También aumenta el AUC del triazolam por inhibición de su metabolismo.

Anticonceptivos orales: se ha observado un AUC con aumentos de un 40% para el etinilestradiol y un 24% para levonorgestrel cuando se usaron dosis de 200 mg de fluconazol.

Pimozide: se supone que el fluconazol inhibe su metabolismo. El aumento de pimozide en plasma podría producir una prolongación del intervalo QT y raramente torsadas de pointes.

Hidroclorotiazida: la administración conjunta produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de fluconazol.

Alfentanilo: se observó una reducción del clearance y del volumen de distribución así como una prolongación del T_{1/2} del alfentanilo a continuación de un tratamiento concomitante con fluconazol, debido a un posible mecanismo de acción de inhibición del CYP3A4 por parte del fluconazol. De ser necesario el uso simultáneo de ambas drogas se deberá ajustar la dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: el fluconazol incrementa el efecto de ambas drogas. Se debe medir las concentraciones de la 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina, al inicio de la terapia combinada y hasta una semana después.

Carbamazepina: fluconazol inhibe su metabolismo. Hay riesgo de desarrollar toxicidad de carbamazepina. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis de la misma.

Bloqueantes de los canales de calcio: el fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda observar cuidadosamente por aparición de eventos adversos.

Celecoxib: puede ser necesario reducir su dosis a la mitad.

Ciclofosfamida: la terapia combinada puede incrementar la bilirrubina y la creatinina séricas.

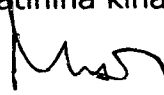
Fentanilo: se observó que el fluconazol retrasa la eliminación de fentanilo. La elevación del mismo puede conducir a una depresión respiratoria. Se informó de un caso fatal con el uso combinado de ambas drogas.

Halofantrino: se observó un incremento de su concentración plasmática debido a un efecto inhibitorio sobre el citocromo CYP3A4.

Inhibidores de la HMG-Coa reductasa: el riesgo de desarrollar miopatías y rhabdomiolisis es mayor cuando la administración es conjunta con estos inhibidores (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, etc). Discontinuar su administración si se sospecha de una afección de este tipo o hay una elevación de la creatinina kinasa.

2
CH


ROUX - OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
DIRECTOR TECNICO
L°8 F°10 MAT. 9636

Losartan: el fluconazol inhibe el paso del losartan a su metabolito activo, por tanto los pacientes deben controlar continuamente su presión arterial al utilizar la terapia combinada de ambas drogas.

Metadona: fluconazol incrementa la concentración sérica de esta droga. Puede ser necesario ajustar la dosis de la metadona.

AINEs: la administración conjunta con fluconazol incrementa la Cmax y el AUC de los antiinflamatorios no esteroides. Estas observaciones indican que hay un aumento de la exposición sistémica de los mismos y por tanto se recomienda observar la aparición de signos de toxicidad. Para evitar que esto suceda, será necesario ajustar la dosis empleada para los AINEs.

Prednisona: aquellos pacientes que reciben tratamientos a largo plazo de ambas medicaciones pueden desarrollar insuficiencia corticoadrenal cuando se suspende la administración de fluconazol.

Saquinavir: el fluconazol aumenta el AUC del saquinavir en alrededor del 50% y el Cmax en un 55%, disminuye el clearance de saquinavir en un 50% por inhibición del metabolismo hepático. Ajustar la posología de saquinavir cuando sea necesario.

Sirolimus: el fluconazol inhibe el metabolismo del sirolimus via CYP3A4 y la P-glicoproteína e incrementa sus concentraciones plasmáticas.

Zidovudina: el fluconazol aumenta la Cmax y el AUC de la zidovudina en un 84% y 74% respectivamente, disminuyendo un 45% el clearance de la misma. Su vida media se prolongó un 128% en la terapia combinada de ambas drogas. La posología de la zidovudina debe ser modificada para evitar la aparición de efectos adversos.

Embarazo y lactancia:

Fluconazol no debe usarse durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con fluconazol debe advertirse del daño potencial al que está expuesto el feto.

Esta droga se secreta en la leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas. Por lo tanto, el uso de fluconazol en madres en período de lactancia no está recomendado.

REACCIONES ADVERSAS

FLUCONAZOL R.O., por lo general, es bien tolerado.

Durante el tratamiento con fluconazol, se han observado algunos cambios hematológicos y alteraciones en la funcionalidad renal y hepática, particularmente en pacientes con serias enfermedades subyacentes tales como SIDA y cáncer. El significado clínico de estos hallazgos es desconocido.

En pacientes que han recibido una terapia con fluconazol durante 7 días o más se observó: náuseas 3,7%, dolor de cabeza 1,9%, rash cutáneo 1,8%, vómitos 1,7%, dolor abdominal 1,7%, diarrea 1,5%.

Los pacientes en tratamiento pueden sufrir afecciones hepáticas que van desde un ligero aumento de las transaminasas hasta hepatitis clínica, colestasis y falla hepática fulminante, especialmente aquellos con afecciones subyacentes (SIDA y cáncer) que están recibiendo múltiples tratamientos.

La experiencia post comercialización es la siguiente:

Inmunología: raros casos de anafilaxis (incluyendo angioedema, edema facial y prurito).

Generales: astenia, fatiga, fiebre.

Cardiovascular: prolongación del espacio QT, torsadas de pointes (ver PRECAUCIONES)

Sistema Nervioso Central: convulsiones, mareos.

Sistema Hematopoyético y Linfático: leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Metabolismo: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia.

Sistema Gastrointestinal: colestasis, boca seca, daño hepatocelular, dispepsia, vómitos.

Sentidos: alteración del gusto

Sistema musculoesquelético: mialgias.

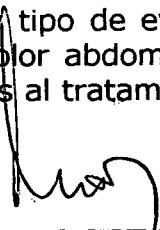
Sistema Nervioso: insomnio, parestesias, somnolencia, temblores, vértigo.

Sistema Cutáneo: exantema pustuloso agudo generalizado, erupción, aumento de la sudoración, desórdenes exfoliativos de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.

En los pacientes pediátricos, la incidencia (13%) y tipo de eventos adversos registrados fueron similares al de los adultos: vómitos 5%, dolor abdominal (3%), náuseas (2%) y diarrea (2%). Los hallazgos de laboratorio asociados al tratamiento fueron: elevaciones de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.



ROUX - OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Apoderada



ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
DIRECTOR TECNICO
L°8 F°10 MAT. 9636

0822



SOBREDOSIFICACION

En caso de sobredosificación realizar tratamiento de soporte.

El fluconazol se elimina en gran parte por orina. Tres horas de hemodiálisis disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%

Concurrir o comunicarse con los Centros de Toxicología: Htal. de Pediatría Ricardo Gutiérrez, (011) 4962-6666/2247; Htal Alejandro Posadas, (011) 4654-6648; 4658-7777.

PRESENTACION

Comprimidos de 50, 100 y 200 mg: envases conteniendo 20, 50, 500 y 1000 (los dos últimos de uso hospitalario).

Conservar a temperatura de entre 5° y 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo estricta vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Última revisión autorizada:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro 45.108

Director Técnico: Dr. Néstor Chillado - Farmacéutico

ROUX- OCEFA S.A.

Investigación y Producción: Medina 138 - Buenos Aires

Ventas e Información Científica: Montevideo 79 - Buenos Aires

Tel 4383-0067

info@roux-ocefa.com

www.roux-ocefa.com


ROUX - OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
DIRECTOR TÉCNICO
L°8 F°10 MAT. 9636

42