República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-1224-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 13 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-93388413-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-93388413-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PANALAB S.A. ARGENTINA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PONARIS / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; aprobada por Certificado Nº 48.561.

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 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PANALAB S.A. ARGENTINA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PONARIS / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS /

FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-03402901-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-03402854-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 48.561, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-93388413-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.13 15:58:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.13 15:58:47 -03:00

Ponaris
Fluconazol 50/100/150/200 mg
Comprimidos

Industria Argentina Venta Bajo Receta

Fórmula:

Cada comprimido de 50 mg contiene:
Fluconazol ..... 50,0 mg
Almidón de maíz.....30,0 mg
Croscaramelosa Sódica ..... 7,53 mg
Povidona.....7,5 mg
Estearato de Magnesio ..... 1,5 mg
Dióxido de silicio .....2,5 mg
Lauril sulfato de sodio.....1,0 mg
Celulosa Microcristalina ..... 25,0 mg

Cada comprimido de 100 mg contiene:
Fluconazol ..... 100,0 mg
Almidón de maíz.....60,0 mg
Croscaramelosa Sódica ..... 15,0 mg
Povidona..... 15,0 mg
Estearato de Magnesio ..... 3,0 mg
Dióxido de silicio coloidal.....5,0 mg
Lauril sulfato de sodio.....2,0 mg
Tartrazina.....1,25 mg
Celulosa Microcristalina.....48,75 mg

Cada comprimido de 150 mg contiene:
Fluconazol ..... 150,0 mg
Croscaramelosa Sódica ..... 20,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 200 ..... 194,8 mg
Celulosa Microcristalina pH 102 ..... 130,2 mg
Estearato de Magnesio ..... 5,0 mg

Cada comprimido de 200 mg contiene:
Fluconazol ..... 200,0 mg
Croscaramelosa Sódica ..... 19,6 mg
Celulosa Microcristalina pH 200 ..... 260,0 mg
Estearato de Magnesio.....4,4 mg

Acción Terapéutica:
Antimicótico.

Farmacodinamia / Mecanismo de Acción:
El Fluconazol es miembro de una nueva clase de agentes antifúngicos triazólicos, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroles en los hongos. El 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 *Candida spp*, incluso candidiasis sistémica y en animales inmunocomprometidos; por *Criptococcus neoformans*, incluso infecciones intracraneanas; por *Microsporum 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 *Hystoplasma capsulatum* en animales normales e

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

inmunocomprometidos. Las propiedades farmacodinámicas del Fluconazol son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa.

Farmacocinética:

El Fluconazol es bien absorbido luego de la administración oral y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) están por encima del 90% de los obtenidos después de la administración intravenosa. 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 posdosis, 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 dosis 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% a 12%). Los niveles de Fluconazol en la saliva y en el 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 ecrino. El Fluconazol se acumula en el estratro córneo. En 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. En 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. El Fluconazol es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P–450. Una dosis de 50 mg diarios administrados por 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 diarias 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. Un estudio comparó las concentraciones en saliva y plasma de una dosis única de 100 mg administrados en una suspensión oral enjuagando y reteniendo en la boca por dos minutos y luego ingiriendo, o en una cápsula. Las concentraciones máximas de Fluconazol en saliva después de la supresión fue observada 5 minutos después de la ingestión y fue 1.823 veces mayor que la concentración máxima en saliva después de la cápsula, la que se produjo 4 horas después de la ingestión. Después de alrededor de 4 horas, las concentraciones en saliva de Fluconazol fueron similares. La AUC (0–96) promedio en saliva fue significativamente mayor después de la suspensión comparada con la cápsula. No hubo diferencias significativas en la tasa de eliminación de saliva o de los parámetros farmacocinéticos del plasma entre las dos formulaciones.

Indicaciones:

El tratamiento puede ser instituido antes de 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 ellos. El Fluconazol está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades: criptococosis, incluso la meningitis criptococócica e infecciones en otros sitios (p.e., pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados los pacientes inmunocompetentes, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con trasplante de órganos o con otras causas de inmunodepresión. El Fluconazol puede usarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptococócica en los pacientes con SIDA. Candidiasis sistémica, incluso candidemia, candidiasis

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

diseminada y otras formas de infección candidiásica invasora, incluso infecciones del peritoneo, endocardio y aparatos respiratorio y urinario. Pueden ser tratados los pacientes con enfermedades malignas, internados en unidades de cuidado intensivo o que reciben tratamiento citotóxico o terapéutica inmunosupresora, como también aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica. Candidiasis mucosa: esta incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasoras, 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 recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA. Candidiasis genital. 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*.

Dosificación:

La dosis diaria de Fluconazol debiera 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 meningitis criptococócica o candidiasis orofaríngea recurrente por lo general requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.

Adultos: en la meningitis criptococócica y en las infecciones criptococócicas de otros parénquimas, la dosis habitual es de 400 mg en el primer día, seguidos por 200 mg a 400 mg una vez por día. La duración del tratamiento de infecciones criptococócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero el de las meningitis criptococócicas es en gene- ral de 6 a 8 semanas. Prevención de las recaídas de las meningitis criptococócicas en pacientes con SIDA, después de haber recibido un curso completo de terapéutica primaria: El Fluconazol puede ser administrado indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg. En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasoras, la dosis usual es de 400 mg el primer día seguidos por 200 mg diarios. Con dependencia de la respuesta clínica, esta dosis puede incrementarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente. En la candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 mg a 100 mg una vez por día, durante 7 a 14 días. Si fuera necesario, el tratamiento puede prolongarse en pacientes con compromiso inmunitario severo. En la 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. En otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal), por ej., esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasoras, candiduria y candidiasis mucocutánea, la dosis habitual efectiva es de 50 mg diarios administrados durante 14 a 30 días. En la prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, el Fluconazol puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana. En la candidiasis vaginal deben administrarse 150 mg de Fluconazol como dosis oral única. Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de Fluconazol una vez por mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada pero los rangos van de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más frecuentes. En la balanitis por cándida, debieran administrarse 150 mg de Fluconazol como una dosis oral única. La dosis recomendada de Fluconazol para la prevención de la candidiasis es de 50 mg a 400 mg administrada una vez al día, basada en el riesgo del paciente de desarrollar infecciones fúngicas. Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo pacientes que se espera que tengan neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de Fluconazol debe comenzar muchos días antes del inicio esperado de la neutropenia y debe continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere las 1.000 células por mm3. Para dermatomicosis, incluso *tinea pedis, corporis, cruris* e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es 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. Para *pitiriasis versicolor*, la dosis recomendada es de 50 mg/día, durante 2 a 4 semanas. Para *tinea ungium*, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana. El tratamiento debe ser continuado hasta que la uña sea

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

reemplazada (crecimiento de uña no infectada). El recrecimiento 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 entre los individuos, y según la edad. Después del tratamiento exitoso de infecciones crónicas de larga duración, las uñas ocasionalmente pueden permanecer deformadas. En las micosis endémicas profundas pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg de Fluconazol por hasta 2 años. La duración de la terapia debería ser individualizada pero los rangos van de 11 a 24 meses con coccidioidomicosis, de 2 a 17 meses con paracoccidioidomicosis, de 1 a 16 meses con esporotricosis y de 3 a 17 meses para histoplasmosis.

Niños: de manera similar a las infecciones en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica. En niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos. El Fluconazol se administra como dosis única diaria. La dosis recomendada de Fluconazol para candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg/día. Puede usarse una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día para lograr los niveles de estado estable más rápidamente. Para el tratamiento de las candidiasis sistémicas e infecciones criptococócicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad del caso. Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida. Para niños con deterioro de la función renal la dosis diaria deberá ser reducida de acuerdo con las instrucciones dadas para los adultos, dependiendo del grado de insuficiencia renal.

Niños por debajo de 4 semanas de edad: los neonatos excretan el Fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida se deben utilizar las mismas dosis en mg/kg como en niños mayores pero administradas cada 72 horas. Durante las semanas 2 a 4 de vida, se deben utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

Ancianos: si no existen evidencias de insuficiencia renal, se deben adoptar las dosis normales recomendadas. Para pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatininia < 50 ml/min) el esquema de las dosis debe ajustarse como se describe a continuación.

Pacientes con insuficiencia renal: El 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) debe ser basada en la tabla siguiente:

Clearance de Creatinina (ml/min)	**Porcentaje de dosis recomendado**
≥ 50	100 %
11–50	50 %
Pacientes que reciben diálisis regularmente.	Una dosis luego de cada sesión de diálisis.

Contraindicaciones:

El Fluconazol no debe ser usado en los pacientes con conocida sensibilidad a la droga o a los compuestos azólicos relacionados.

Reacciones adversas:

El Fluconazol 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 aquellos con severas enfermedades subyacentes, como SIDA o cáncer, se observaron cambios en los resultados de pruebas de la función renal y hemática, y

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

anormalidades hepáticas (ver Advertencias) durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparativos, pero su significado clínico y relación con el tratamiento son dudosos. En condiciones donde la asociación causal con Fluconazol es incierta han ocurrido desórdenes exfoliativos cutáneos (ver Advertencias), convulsiones, leucopenia, trombocitopenia y alopecia. En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxia.
Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado al tratamiento con Fluconazol (frecuencia desconocida)

Precauciones:
Uso en 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 el Fluconazol cuando se lo utiliza en dosis terapéuticas. Sin embargo, el Fluconazol está contraindicado en el embarazo o en mujeres que podrían quedar embarazadas, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.
Los datos provenientes de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulativa menor o igual a 150 mg de Fluconazol, administrado en el primer trimestre, no mostró incremento en el riesgo general de malformaciones en el feto. En un gran estudio observacional de cohorte, la exposición en el primer trimestre a Fluconazol oral se asoció con un incremento pequeño del riesgo de malformaciones musculoesqueléticas, correspondiendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de menor o igual a 450 mg comparado con mujeres tratadas con azoles tópicos y aproximadamente 4 casos adicionales por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de masd de 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue de 1,29 (IC 95 % 1,05 a 1,58) para 150 mg de Fluconazol y 1,98 (IC 1,23 a 3,17) para dosis mayores de 450 mg de Fluconazol
Uso durante la lactancia: El Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares al plasma; por lo tanto, no se recomienda su uso en las madres en período de lactancia.
Manejo de automóviles, uso de maquinarias: 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.

Advertencias:
El Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática severa e incluso muerte, principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes severas. En los casos de hepatotoxicidad asociada al Fluconazol no se observó una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, el sexo o edad del paciente. La hepatotoxicidad de Fluconazol generalmente ha desaparecido con la suspensión del tratamiento. Los pacientes que desarrollaron pruebas de función hepática anormal durante el tratamiento con Fluconazol deben ser monitoreados por el desarrollo de una lesión hepática más severa. El Fluconazol debe suspenderse si los signos y síntomas clínicos compatibles con el desarrollo de una enfermedad hepática pueden atribuirse a la droga. En raras ocasiones durante el tratamiento con Fluconazol los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens–Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con muchas drogas. Si se desarrollara rash cutáneo en un paciente tratado por una infección fúngica superficial, atribuible al Fluconazol debe evitarse toda terapéutica posterior con este agente. Los pacientes con infecciones fúngicas invasoras/sistémicas que desarrollen rash cutáneo, deben ser monitoreados muy de cerca y se suspenderá la terapia con Fluconazol si aparecen lesiones ampollares o se desarrolla un eritema multiforme. En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxia.

<u>Una asociación entre el uso de Fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo</u>.
En Europa se realizó un estudio de cohortes, basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar la relación entre la administración de Fluconazol oral en embarazadas y el riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de Fluconazol oral en mujeres embarazadas se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo, comparado con mujeres no expuestas o mujeres en tratamiento con azoles tópicos. En el caso de nacido

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de Fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.
También, estudios previos sobre la seguridad del Fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas. El Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que el Fluconazol en altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.

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

Reacciones dermatológicas
Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Candidiasis:
Estudios en Europa han mostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por especies de Cándida distintas a C. albicans. Éstas poseen frecuentemente una resistencia inherente (ej: C. krusei y C. auris) o muestran una susceptibilidad reducida a Fluconazol (C. glabrata). Dichas infecciones pueden requerir una terapéutica antifúngica alternativa, secundariamente al fracaso en el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia local de la resistencia de varias especies de Cándida al Fluconazol.

Interacciones:
El Fluconazol incrementaría el tiempo de protrombina luego de la administración de anticoagulantes warfarínicos; se recomienda un cuidadoso monitoreo del tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. El Fluconazol prolongaría la vida media en plasma de las sulfonilureas orales administradas en forma simultánea (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida). El Fluconazol y las sulfonilureas orales pueden ser coadministrados en pacientes diabéticos, pero la posibilidad de un episodio de hipoglucemia debe tenerse en cuenta. La coadministración de hidroclorotiazida en dosis múltiples incrementaría las concentraciones plasmáticas del mismo. Un efecto de esta magnitud no debería 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 debiera tener en cuenta. La administración conjunta de Fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de ésta a un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar ambas drogas en conjunto, los niveles de fenitoína deben ser monitoreados y su dosis ajustada para mantener los niveles terapéuticos. 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 en la dosis de Fluconazol. Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que reciben Fluconazol. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o aquellos que se encuentran en riesgo de toxicidad por esta causa 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.

Sobredosificación:
Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962–6666 / 2247
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654–6648 / 4658–7777 / 4658–3002 int. 1101, 1102, 1103.

Presentaciones:
PONARIS 50/100/200 mg se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 9, 15, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

PONARIS 150 mg se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 8, 9, 15, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30º C.

Preservar de la luz y de la humedad.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 48.561

Directora Técnica: M. Gabriela Palma, Farmacéutica.

Laboratorios **PANALAB S.A. ARGENTINA**
Famatina 3415 - (C1437IOK) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel.: 0800-222-2666

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-03402901-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-93388413 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 07:07:06 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 07:07:07 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PONARIS
FLUCONAZOL 50/100/150/200 mg
COMPRIMIDOS

Venta bajo receta *Industria Argentina*

Lea la Información para el Paciente que acompaña el producto PONARIS antes de comenzar a utilizarlo y cada vez que necesite un nuevo envase. Puede haber nueva información. El folleto no reemplaza la consulta médica sobre su condición médica o sobre su tratamiento.
Este medicamento le ha sido prescripto únicamente a usted. No le dé a nadie más ni lo use para otras enfermedades.

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto
- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto
1. Qué es ***PONARIS*** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar ***PONARIS***
3. Cómo tomar ***PONARIS***
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ***PONARIS***
6. Información adicional

1. QUÉ ES PONARIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

PONARIS es un medicamento que contiene Fluconazol, principio activo que forma parte de una nueva clase de agentes antifúngicos triazólicos.
PONARIS está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades:
- Criptococosis, incluso la meningitis criptococócica e infecciones en otros sitios (p.e., pulmonar, cutánea). El Fluconazol puede usarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptococócica en los pacientes con SIDA.
- Candidiasis sistémica, incluso candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasora, incluso infecciones del peritoneo, endocardio y aparatos respiratorio y urinario.
- Candidiasis mucosa: esta incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasoras, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis atrófica oral crónica (por dentadura postiza). Se utiliza también para la prevención de recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.
- Candidiasis genital: 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 Cándida.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR PONARIS

No tome PONARIS:
Si es alérgico (hipersensible) al Fluconazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

Advertencias
Infórmele a su médico si presenta algún problema hepático. El Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática severa e incluso muerte, principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes severas. La hepatotoxicidad de Fluconazol generalmente ha desaparecido con la suspensión del tratamiento.
En raras ocasiones durante el tratamiento con Fluconazol los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens–Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Si usted presenta una infección fúngica invasora/sistémica y desarrolla rash cutáneo (erupción), avísele a su médico, ya que debe ser monitoreado muy de cerca y podría suspenderle la terapia con Fluconazol.
En raras ocasiones, se ha informado anafilaxia.

Embarazo
El Fluconazol está contraindicado en el embarazo o en mujeres que podrían quedar embarazadas, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.

Asociación entre el uso de Fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo:
Los resultados de un estudio realizado en Europa muestran que la administración de Fluconazol oral en mujeres embarazadas se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo, comparado con mujeres no expuestas o mujeres en tratamiento con azoles tópicos.
En el caso de nacido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de Fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.
También, estudios previos sobre la seguridad del Fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas.
El Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que el Fluconazol en altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.
Existe riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron Fluconazol durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400-800 mg/día.

Lactancia
El Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares al plasma; por lo tanto, no se recomienda su uso en las madres en período de lactancia.

Administración de PONARIS con otros medicamentos
Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, especialmente:

- Anticoagulantes warfarínicos
- Sulfonilureas orales tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida
- Hidroclorotiazida
- Fenitoína
- Rifampicina
- Ciclosporina
- Teofilina

Otros medicamentos también pueden afectar o ser afectados por el tratamiento con Fluconazol. Por tanto, debe consultar siempre a su médico o farmacéutico antes de utilizar Fluconazol con otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

Conducción y uso de máquinas
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.

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

3. CÓMO TOMAR PONARIS
Tome PONARIS exactamente como se lo indique su médico.

Adultos
Meningitis criptococócica e infecciones criptococócicas de otros parénquimas: La dosis habitual es de 400 mg en el primer día, seguidos por 200 mg a 400 mg una vez por día. La duración del tratamiento de infecciones criptococócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero el de las meningitis criptococócicas es en general de 6 a 8 semanas.
En la prevención de las recaídas de las meningitis criptococócicas en pacientes con SIDA, después de haber recibido un curso completo de terapéutica primaria, el Fluconazol puede ser administrado indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg.

Candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasoras: La dosis usual es de 400 mg el primer día seguidos por 200 mg diarios.
Con dependencia de la respuesta clínica, esta dosis puede incrementarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente.

Candidiasis orofaríngea: La dosis habitual es de 50 mg a 100 mg una vez por día, durante 7 a 14 días. Si fuera necesario, el tratamiento puede prolongarse en pacientes con compromiso inmunitario severo.
En la prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, el Fluconazol puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.

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.

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

Candidiasis vaginal: Deben administrarse 150 mg de Fluconazol como dosis oral única. Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de Fluconazol una vez por mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada pero los rangos van de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.

Balanitis por cándida: Debieran administrarse 150 mg de Fluconazol como una dosis oral única.

Dermatomicosis, incluso tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida: La dosis recomendada es 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. Para *pitiriasis versicolor*, la dosis recomendada es de 50 mg/día, durante 2 a 4 semanas. Para *tinea ungium*, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana. El tratamiento debe ser continuado hasta que la uña sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada).
En las micosis endémicas profundas pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg de Fluconazol por hasta 2 años.

La dosis recomendada de Fluconazol para la prevención de la candidiasis es de 50 mg a 400 mg administrada una vez al día, basada en el riesgo del paciente de desarrollar infecciones fúngicas. Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo pacientes que se espera que tengan neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de Fluconazol debe comenzar muchos días antes del inicio esperado de la neutropenia y debe continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere las 1.000 células por mm3.

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

Niños
La duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica. En niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos.
El Fluconazol se administra como dosis única diaria.

Candidiasis de mucosas: La dosis recomendada de Fluconazol para candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg/día. Puede usarse una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día para lograr los niveles de estado estable más rápidamente.

Tratamiento de las candidiasis sistémicas e infecciones criptococócicas: La dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad del caso.

Prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a quimioterapia citotóxica o radioterapia: la dosis debe ser de 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida.

Niños por debajo de 4 semanas de edad
En las primeras dos semanas de vida se recomienda utilizar las mismas dosis en mg/kg como en niños mayores pero administradas cada 72 horas. Durante las semanas 2 a 4 de vida, se recomienda utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

Ancianos
Su médico puede ajustarle la dosis si presenta problemas renales.
Si no existen evidencias de insuficiencia renal, se recomienda adoptar las dosis normales.

Pacientes con insuficiencia renal
Su médico podría reducirle la dosis si tiene problemas renales, dependiendo del grado de insuficiencia renal.

Si usted toma más PONARIS de lo que debe
En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Tel.: (011) 4300-2115/4362-6063
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital General de Agudos J. A. Fernandez Tel.: (011) 4808-2655
Centro de Asistencia Toxicología La Plata Tel.: (0221) 451-5555

Si usted olvidó tomar PONARIS
No aplique una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
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 aquellos con severas enfermedades subyacentes, como SIDA o cáncer, se observaron cambios en los resultados de pruebas de la función renal y hemática, y anormalidades hepáticas durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparativos, pero su significado clínico y relación con el tratamiento son dudosos.
En condiciones donde la asociación causal con Fluconazol es incierta han ocurrido desórdenes exfoliativos cutáneos, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia y alopecia.
En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxia.
Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado al tratamiento con Fluconazol (frecuencia desconocida).

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

Comunicación de efectos adversos:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

"*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*"

5. CONSERVACIÓN DE PONARIS
Se aconseja conservar el producto a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Preservar de la luz y de la humedad.
No utilice PONARIS después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Mantenga PONARIS y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL
A veces los medicamentos se prescriben para condiciones que no se mencionan en los prospectos con Información para el Paciente. No utilice PONARIS para una condición para la cual no se lo hayan prescripto.
Este prospecto sintetiza la información más importante sobre PONARIS. Si Ud. desea obtener más información hable con su médico. Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre PONARIS que está destinada a los profesionales.

¿Cuáles son los ingredientes que componen PONARIS?
Principio activo: Fluconazol
Excipientes:
Comprimidos de 50 mg contienen: Almidón de maíz, Croscaramelosa Sódica, Povidona, Estearato de Magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Lauril sulfato de sodio, Celulosa Microcristalina.
Comprimidos de 100 mg contienen: Almidón de maíz, Croscaramelosa Sódica, Povidona, Estearato de Magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Lauril sulfato de sodio, Tartrazina, Celulosa Microcristalina.
Comprimidos de 150 y 200 mg contienen: Croscaramelosa Sódica, Celulosa Microcristalina pH 200, Estearato de Magnesio.

Presentaciones:
PONARIS 50/100/200 mg se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 9, 15, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario
PONARIS 150 mg se presenta en envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 8, 9, 15, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo los 2 últimos de uso hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD (ANMAT).
Certificado Nº48.561

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700
Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de última revisión:.../.../....

IF-2023-03402854-APN-DERM#ANMAT

JOANA FERREYRA
FARMACÉUTICA
M.N.: 18.297
Co-Directora Técnica
LAB. PANALAB S.A. ARGENTINA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-03402854-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-93388413 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 07:06:54 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 07:06:54 -03:00