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

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

DISPOSICIÓN Nº 4427

BUENOS AIRES, 30 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021686-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRB PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FUNGOTOTAL / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg, aprobada por Certificado Nº 49.207.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 4427

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FUNGOTOTAL / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg, aprobada por Certificado Nº 49.207 y Disposición Nº 6097/00, propiedad de la firma TRB PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 34.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6097/00 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 12, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

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

DISPOSICIÓN Nº 4427

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.207 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021686-11-5

DISPOSICION Nº

js 4427

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4427..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.207 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TRB PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6097/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012332-99-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6097/00.-	Prospectos de fs. 2 a 34, corresponde desglosar de fs. 2 a 12.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TRB PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.207

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

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

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 30 JUL 2012 ,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021686-11-5

DISPOSICIÓN Nº

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

js

4427

PROYECTOS DE PROSPECTOS Y/O INFORMACION PARA EL PACIENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 2 MESA DE ENTRADAS

FUNGOTOTAL®

FLUCONAZOL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina — Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUATITATIVA

Fluconazol	**50,00 mg**	**100,00 mg**	**150,00 mg**	**200,00 mg**
Celulosa microcristalina PH200	62,67 mg	125,33 mg	188,00 mg	250,66 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,00 mg	6,00 mg	9,00 mg	12,00 mg
Croscarmelosa sodica	3,00 mg	6,00 mg	9,00 mg	12,00 mg
Estearato de Magnesio	1,33 mg	2,66 mg	4,00 mg	5,33 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,01 mg	2,02 mg	5.19 mg	4,20 mg
Propilenglicol	0,14 mg	0,29 mg	0,735 mg	0,60 mg
Talco	0,62 mg	1,25 mg	3,21 mg	2,60 mg
Dióxido de titanio	0,62 mg	1,25 mg	3,21 mg	2,60 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimicótico sistémico.

CÓDIGO ATC: J02A C01.

INDICACIONES

Fungototal® está indicado para el tratamiento de:

- ✓ Candidiasis vaginal (infección vaginal por levaduras de la familia *Cándida*).
- ✓ Candidiasis orofaríngea y esofágica.

En estudios abiertos no comparativos en un número relativamente pequeño de pacientes, Fluconazol ha sido también efectivo para el tratamiento de Cándida en infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones sistémicas por *Cándida* incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.

- ✓ Meningitis criptococócica. En un estudio multicéntrico en el que se comparó Fluconazol (200 mg/día) y anfotericina B (0,3 mg/kg/día) para el tratamiento de la meningitis criptococócica en pacientes con SIDA, un análisis multivariado reveló tres factores pretratamiento que predecían la muerte durante el curso de la terapia: estado mental anormal, título de antígeno criptococal en fluido cerebroespinal mayor a 1:1024 y un fluido cerebroespinal con un conteo de glóbulos blancos de menos de 20 células por mm cúbico. La mortalidad entre pacientes de alto riesgo fue de 33% y 40% para pacientes tratados con anfotericina B y Fluconazol respectivamente (p=0,58). Las dosis óptimas y regímenes para pacientes con meningitis criptococócica aguda y de alto riesgo de falla del tratamiento deben aún ser determinadas (Saag, et al . N Engl J Med 1992; 326:83-9.). No han sido efectuados estudios de comparación entre Fluconazol y anfotericina B en pacientes sin HIV.

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

- ✓ Profilaxis. Fluconazol está también indicado para disminuir la incidencia de candidiasis en pacientes sometidos a transplante de médula ósea que reciben quimioterapia citotóxica y / o terapia de radiación.

Las muestras para cultivos de hongos y otros estudios relevantes de laboratorio (serología, histopatología) deberían ser obtenidas antes de comenzar con la terapia, de manera de aislar e identificar el microorganismo causal de la infección. La terapia puede ser instituida antes de conocer los resultados de los estudios de laboratorio; de todas maneras, una vez que se dispone de los resultados, la terapia anti-infecciosa debe ser ajustada en consecuencia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la C'14 alfa-desmetilación de los esteroles por la citocromo fúngica P-450.

La desmetilación de las células de los mamíferos es mucho menos sensible a la inhibición por Fluconazol.

La consiguiente pérdida de esteroles normales se correlaciona con la acumulación de los 14 alfa-metil esteroles en los hongos y podría ser responsable de la actividad fungistática del fluconazol.

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 *Cryptococcus neoformans*, incluso infecciones intracraneanas; por *Micosporum spp*; y por *Trichophyton spp.* El fluconazol también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluso infecciones por *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, incluso infecciones intracraneanas y por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacodinámicas de fluconazol son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa. 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 después de la dosis, con una vida media de eliminación plasmática de unas 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90 % de los niveles plasmáticos estables se alcanzan en el cuarto o quinto día luego de múltiples dosis administradas una vez por día. La administración de una dosis de carga (en el primer día) el doble de la usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90 % de los niveles del estado estable en el segundo día. El volumen de distribución aparente se aproxima al agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11 % al 12 %). Fluconazol penetra en todos los líquidos corporales estudiados. Los niveles de la droga en saliva y esputo son similares a los plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica, los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 80 % de los niveles 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. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento, la concentración de fluconazol fue aún de 5,8 µg/g. A una dosis de 150 mg una

trb pharma s.a.

MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

vez por semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4 µg/g y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1 µg/g. La concentración de fluconazol en las uñas después de 4 meses de una dosis de 150 mg una vez por semana fue de 4,05 µg/g en las uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; y el fluconazol fue aún medible en las muestras de uñas 6 meses después de la finalización del tratamiento. La vía principal de eliminación es renal, aproximadamente el 80 % de la dosis administrada aparece en la orina como droga sin cambios. La depuración plasmática es proporcional a la depuración de creatinina. No existen evidencias de metabolitos circulantes. La vida media de eliminación prolongada permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y una dosis diaria y de una vez por semana en el tratamiento de otras indicaciones. Fluconazol es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450. Una dosis de 50 mg diarios administrados hasta 28 días no afectó las concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre o las esteroideas en las mujeres en edad fértil. El fluconazol en dosis de 200 a 400 mg diarios no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta a la estimulación con ACTH, en voluntarios sanos de sexo masculino. Los estudios de interacción con antipirina indican que 50 mg, en dosis única o múltiple, no afectan el metabolismo de esta sustancia.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Dosaje y administración en adultos

Dosis única: candidiasis vaginal: la dosificación indicada para la candidiasis vaginal es una dosis oral única de 150 mg.

Dosis múltiples: En general, una dosis de carga correspondiente al doble de la dosis diaria es recomendada en el primer día de la terapia de manera que al segundo día de la terapia las concentraciones plasmáticas se encuentren cercanas a las de estado estacionario.

La dosis diaria de Fluconazol para el tratamiento de infecciones que no sean candidiasis vaginal deben estar basadas en el organismo infeccioso y en la respuesta del paciente a la terapia. El tratamiento debe ser continuado hasta que los parámetros clínicos y de laboratorio indiquen que la actividad fúngica ha desaparecido. Un período inadecuado de tratamiento puede llevar a una recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y con meningitis criptocósica o candidiasis orofaríngea recurrente usualmente requieren terapia de mantenimiento para prevenir recaídas.

Candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada de Fluconazol para las candidiasis orofaríngeas es de 200 mg en el primer día, seguida de dosis de 100 mg diarios. Las evidencias clínicas de candidiasis orofaríngeas se resuelven en unos pocos días, pero el tratamiento debe ser continuado por lo menos por 2 semanas para disminuir la probabilidad de recaídas.

Candidiasis esofágica: La dosis recomendada de Fluconazol para la candidiasis esofágica es de 200 mg en el primer día, seguida de una dosis de 100 mg diarios. Pueden ser utilizadas dosis de hasta 400 mg por día, basadas en el juicio del médico sobre la respuesta a la terapia por parte del paciente. Los pacientes con candidiasis esofágica deberían ser tratados por un mínimo de tres semanas y por lo menos por dos semanas posteriores a la resolución de los síntomas.

Infecciones sistémicas por Cándida: Para infecciones sistémicas por *Candida*, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía, la dosis terapéutica óptima y la duración de la terapia no han sido establecidas. En estudios abiertos, no comparativos, sobre un pequeño número de pacientes, se han utilizado dosis de hasta 400 mg diarios.

Infecciones urinarias y peritonitis: Para el tratamiento de infecciones urinarias y peritonitis por

trb pharma s.a.

MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TECNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 5 MESA DE ENTRADAS

Cándida, se han utilizado dosis de 50-200 mg diarios en estudios abiertos, no comparativos, sobre un pequeño número de pacientes.

Meningitis croptocócica: La dosis recomendada para el tratamiento agudo de la meningitis criptocócica es de 400 mg en el primer día, seguido de 200 mg diarios. Una dosis única de 400 mg una vez al día puede ser usada, basada en el juicio del médico sobre la respuesta del paciente a la terapia. La duración recomendada para el tratamiento terapéutico inicial de meningitis criptocócica es de 10-12 semanas después de que el fluido cerebroespinal da resultados negativos en los cultivos. La dosis recomendada de Fluconazol para la supresión de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA es 200 mg diarios en una sola toma.

Profilaxis en pacientes sometidos a transplante de médula ósea: La dosis diaria recomendada de fluconazol para la prevención de candidiasis en pacientes sometidos a transplante de médula ósea es de 400 mg en una toma diaria única. En los pacientes que se sabe que tendrán una granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos por mm cúbico) debería comenzar la profilaxis varios días antes del comienzo de la neutropenia, y continuarla por 7 días después que el conteo de los neutrófilos supere las 1000 células por mm cúbico.

Dosis y administración en niños

El siguiente esquema de equivalencia de dosis debería proveer, en manera general, una equivalencia entre pacientes adultos y pediátricos:

Paciente pediátrico	**Adulto**
3 mg / kg	100 mg
6 mg / kg	200 mg
12* mg / kg	400 mg
* Algunos niños más grandes pueden tener clearances similares a los de los adultos. No se recomiendan dosis que excedan los 600 mg / día.	

Las experiencias con Fluconazol en neonatos es limitada a estudios farmacocinéticos en neonatos prematuros. Basado en la prolongada vida media vista en neonatos prematuros (de edad gestacional de 26 a 29 semanas), estos niños, en las primeras dos semanas de vida, deberían recibir la misma dosis (mg/kg) que un niño mayor, pero administrada cada 72 horas. Después de las primeras dos semanas, a estos niños debería ser administrada una dosis diaria. No hay información exhaustiva de farmacocinética de Fluconazol en neonatos.

Candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada de Fluconazol para candidiasis orofaríngea en niños es de 6 mg/kg en el primer día, seguida de 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento debería ser administrado por un mínimo de 2 semanas para disminuir las probabilidades de recaídas.

Candidiasis esofágica: Para el tratamiento de candidiasis esofágica la dosis recomendada de Fluconazol en niños es de 6 mg / kg en el primer día, seguida de 3 mg / kg diarios en una dosis única. Se pueden utilizar dosis de hasta 12 mg/kg/día, basadas en el juicio del médico sobre la respuesta a la terapia por parte del paciente. Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados por un mínimo de tres semanas y seguido de dos semanas una vez que se han resuelto los síntomas

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APODERADO

Infecciones sistémicas por Cándida: Para el tratamiento de candidemia y infecciones diseminadas por Cándida se han utilizado dosis diarias de 6-12 mg /kg/día en estudios abiertos no comparativos sobre un pequeño número de niños.

Meningitis criptocócica: Para el tratamiento de meningitis criptocócica la dosis recomendada es de 12 mg/kg en el primer día, seguida de 6 mg/kg en una toma diaria única. Una dosis única diaria de 12 mg/kg puede ser utilizada, basada en el juicio del médico sobre la respuesta del paciente a la terapia. La duración recomendada para el tratamiento inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas después que los cultivos del fluido cerebro espinal den resultados negativos. Para suprimir la recaída de la meningitis criptocócica en niños con SIDA, la dosis recomendada de Fluconazol es de 6 mg/kg en una toma única diaria.

Administración en pacientes con función renal disminuida:

Fluconazol es eliminado principalmente por excreción renal sin ser alterado pro el organismo. No hay necesidad de ajustar la dosis única para candidiasis vaginal en pacientes con función renal disminuida. En pacientes con función renal disminuida que van a recibir múltiples dosis de Fluconazol, puede ser administrada una dosis inicial de 50 a 400 mg. Posteriormente, la dosis diaria, de acuerdo a la indicación, debería basarse en la siguiente tabla:

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

Estas son dosis sugeridas basadas en datos farmacocinéticos. Pueden ser necesarios ulteriores ajustes dependiendo del estado clínico del paciente.

Cuando la creatinina sérica es el único dato disponible de función renal, la siguiente fórmula (basada en sexo, peso y edad del paciente) debería ser aplicada para estimar el clearance de creatinina en adultos:

$$\text{Hombres}: \frac{\text{Peso (kg) x (140 - edad)}}{\text{72 x creatina sérica (mg/100mL)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor obtenido para hombres

Si bien la farmacocinética de Fluconazol no ha sido estudiada en niños con insuficiencia renal, la reducción de la dosis en niños con insuficiencia renal debería ser paralela a la recomendada para adultos. La siguiente fórmula puede ser utilizada para estimar el clearance de creatinina en niños:

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

(donde K=0,55 para niños más grandes de 1 año y 0,45 para infantes).

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 2 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Lesión hepática: Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo mortalidad primariamente en pacientes con serias condiciones médicas subyacentes. En casos de hepatotoxicidad asociada con Fluconazol, no se observaron relaciones serias entre la dosis diaria total, duración de tratamiento, sexo o edad del paciente.

La hepatotoxicidad de Fluconazol ha sido generalmente, pero no siempre, reversible al discontinuar el tratamiento. Los pacientes que desarrollaron tests de la función del hígado anormal durante el tratamiento con Fluconazol deben ser controlados para el desarrollo de lesiones hepáticas más severas. Fluconazol debería ser discontinuado si los signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad de hígado desarrollados fueran atribuibles a Fluconazol.

Anafilaxis: en raros casos se ha reportado anafilaxis

Dermatológicas: los pacientes rara vez han desarrollado desórdenes cutáneos exfoliativos durante el tratamiento con Fluconazol. En pacientes con serias enfermedades subyacentes (predominantemente SIDA y malignidades), éstos han terminado con un resultado fatal. Los pacientes que han desarrollado rashes durante el tratamiento con Fluconazol deberían ser controlados íntimamente e interrumpir el tratamiento si las lesiones progresan.

PRECAUCIONES.

General

Dosis única: la conveniencia y eficacia de la dosis única del comprimido del régimen de Fluconazol para el tratamiento de infecciones vaginales debería ser sopesada contra la aceptabilidad de una elevada incidencia de eventos adversos relacionados con el medicamento con Fluconazol (26%) versus agentes intravaginales (16%) en estudios clínicos comparativos en Estados Unidos.

Interacciones medicamentosas

Se han observado las siguientes interacciones medicamentosas clínica o potencialmente significativas entre Fluconazol y los siguientes agentes/clases. Las mismas se describen con mayor detalle abajo:

- ✓ *Hipoglicémicos orales*: La hipoglicemia clínicamente significativa puede ser precipitada por el uso de Fluconazol con agentes hipoglicémicos orales; se ha reportado una fatalidad por hipoglicemia en asociación con Fluconazol y el uso de gliburidas combinados. Fluconazol reduce el metabolismo de tolbutamida, gliburida, y glipizida e incrementa la concentración plasmática de estos agentes. Cuado Fluconazol es utilizado concomitantemente con estos u otros agentes hipoglicémicos orales sulfonilureos, las concentraciones de glucosa en sangre deben ser cuidadosamente controladas y la dosis de sulfonilureas deben ser ajustadas en caso de ser necesario.
- ✓ *Anticoagulantes tipo cumarina*: El tiempo de la protrombina puede ser incrementado en pacientes que reciben Fluconazol concomitante con anticoagulantes tipo cumarina. El control cuidadoso del tiempo de la protrombina en pacientes que reciben Fluconazol y anticoagulantes tipo cumarina es recomendado.

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

- ✓ *Fenitoína:* Fluconazol incrementa las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda un cuidadoso control de las concentraciones de fenitoína en los pacientes que recibieron Fluconazol y fenitoína.
- ✓ *Ciclosporina:* Fluconazol puede incrementar significativamente los niveles de ciclosporina en los pacientes con transplante renal o sin daño renal. Se recomienda un cuidadoso control en las concentraciones de ciclosporina y creatinina sérica en los pacientes que reciben Fluconazol y ciclosporina.
- ✓ *Rifampin:* Rifampin incrementa el metabolismo del Fluconazol actualmente administrado. Dependiendo de las circunstancias clínicas, debe tenerse consideración al aumento de la dosis de Fluconazol cuando se administra con rifampin.
- ✓ *Teofilina:* Fluconazol incrementa las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda un cuidadoso control de las concentraciones séricas de teofilina en pacientes que reciben Fluconazol y teofilina.
- ✓ *Terfenadina:* Debido a la ocurrencia de serias disritmias cardíacas secundarias a la prolongación del intervalo QTc en los pacientes que reciben antifúngicos azol en conjunción con terfenadina, se han realizado estudios de interacción. Un estudio con una dosis diaria de 200 mg de Fluconazol demostró que Fluconazol tomado en dosis de 400 mg por día o más incrementa significativamente los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando se administran concomitantemente. El uso combinado de Fluconazol en dosis de 400 mg o más con terfenadina está contraindicado. La coadministración de Fluconazol en dosis inferiores a 400 mg/día con terfenadina debe ser cuidadosamente vigilado.
- ✓ *Cisapride:* Ha habido reportes de eventos cardíacos, incluyendo puntos de la torcedura en pacientes a los que se les había administrado Fluconazol y cisapride. El uso combinado de Fluconazol con cisapride está contraindicado.
- ✓ *Astemizole:* El uso de Fluconazol en pacientes que toman actualmente Fluconazol u otras drogas metabolizadas por el sistema citocromo P450 podría estar asociado con las elevaciones en los niveles séricos de estas drogas. En ausencia de información definitiva, debe tenerse cuidado cuando se coadministra con Fluconazol. Los pacientes deberían ser cuidadosamente controlados.
- ✓ *Rifabutin:* Ha habido reportes de uveítis en pacientes a los que se les ha administrado Fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y Fluconazol deben ser controlados concomitantemente.
- ✓ Los comprimidos de Fluconazol coadministrados con *anticonceptivos conteniendo levonorgestrel y etinil estradiol* produjeron un incremento en los niveles de etinil estradiol y levonorgestrel; sin embargo, en algunos pacientes hubo disminuciones de más de 47% y 33% de niveles de etinl estradiol y levonorgestrel. Los datos actualmente disponibles indican que las disminuciones en algunos valores individuales AUC de etinil estradiol y levonorgestrel con el tratamiento con Fluconazol son probablemente el resultado de una variación al azar. Mientras hay evidencia de que Fluconazol puede inhibir el metabolismo de etinil estradiol y levonogestrel, no hay evidencia de que Fluconazol es una red inductora del metabolismo de etinil estradiol y levonogestrel. La significancia clínica de estos efectos es actualmente desconocida.

Los médicos deben tener presente que no se han efectuado otros estudios de interacción con otros medicamentos aparte de los enlistados pero que tal interacción puede ocurrir.

Carcinogénesis, mutagénesis, y deterioro de la fertilidad

Fluconazol no mostró evidencia de un potencial carcinogénico en ratones y ratas tratadas oralmente durante 24 meses en dosis de 2.5, 5 o 10 mg/Kg/día (aproximadamente 2-7 x dosis

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

recomendada en el ser humano). Las ratas masculinas tratadas con 5 y 10 mg/Kg/día han tenido un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares.

Fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en los tests de mutagenicidad en 4 cepas de S. Tifimurium, y en el sistema de linfoma L5178Y del ratón. Los estudios citogenéticos in vivo (células murinas de la médula, después de la administración oral de Fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a Fluconazol 1000 μg/ml) no mostraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

Fluconazol no afectó la fertilidad de ratas de ambos sexos tratadas oralmente con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg/Kg o con dosis parenterales de 5, 25 o 75 mg/Kg, aunque el comienzo del parto fue levemente demorado en 20 mg/Kg por vía orales. En un estudio perinatal intravenoso en ratas en 5, 20 y 40 mg/Kg, se observó distocia y prolongación del parto en algunas presas en 20 mg/Kg (aproximadamente 5-15 x la dosis humana recomendada) y 40 mg/Kg, pero no en 5 mg/Kg. Las molestias en el parto se reflejaron en un leve incremento en la cantidad de cachorros todavía no natos y disminución de la supervivencia neonatal en estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en las ratas son consistentes con la propiedad reductora de estrógeno de especies específicas producidas por elevadas dosis de Fluconazol. Tal cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con Fluconazol.

Embarazo

Efectos teratogénicos. Fluconazol fue administrado oralmente a conejas embarazadas durante la organogénesis en dos estudios, en 5, 10 y 20 mg/Kg y en 5, 25 y 75 mg/Kg, respectivamente. El incremento de peso maternal fue alterado en todas las dosis, y ocurrieron abortos en 75 mg/Kg (aproximadamente 20-60 x la dosis humana recomendada); no se detectaron efectos adversos fetales. En varios estudios en los que las ratas embarazadas fueron tratadas oralmente con Fluconazol durante la organogénesis, el incremento del peso maternal fue dañado y los pesos placentales fueron incrementados a 25 mg/Kg. No hubo efectos fetales en 5 o 10 mg/Kg; los incrementos en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y demoras en la osificación fueron observados en 25 y 50 mg/Kg y en dosis más elevadas. En dosis que promedian de 80 mg/Kg (aproximadamente 20-60 x la dosis humana recomendada) a 320 mg/kg se incrementó la embrioletalidad en las ratas y las anormalidades en el feto incluyeron costillas onduladas, hendidura de paladar, y osificación anormal cráneo-facial. Estos efectos son consistentes con la inhibición de síntesis de estrógeno en ratas puede ser un resultado de efectos conocidos de disminución de estrógeno en el embarazo, organogénesis y parto.

Riesgo de fetotoxicidad usado durante el primer trimestre del embarazo a dosis altas:

Hasta el momento se han reportado varios cuadros patológicos en niños nacidos de madres que recibieron dosis altas de fluconazol por día durante el embarazo, tales como:

- Deformidades en la cabeza.
- Facies anormales.
- Desarrollo anormal del cráneo.
- Paladar hendido.
- Curvatura de los huesos del muslo.
- Costillas finas y huesos largos.
- Debilidad muscular.
- Deformidades en las articulaciones.
- Enfermedad coronaria congénita.

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

Basándose en esta información la categoría de riesgo de uso durante el embarazo es D en dosis altas, persistiendo con categoría C en dosis de 150mg/día.
Categoría D significa que existe suficiente evidencia en humanos como para aseverar que el feto tiene riesgos, pero los potenciales beneficios del uso de este medicamento en las mujeres embarazadas justifican el riesgo.
Los profesionales médicos deberán estar en conocimiento de este potencial riesgo y asesorar a sus pacientes si la droga es usada durante el embarazo o si quedaran embarazadas mientras se encuentran bajo tratamiento.

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

Lactantes
Fluconazol se secreta en la leche humana en concentraciones similares al plasma. En consecuencia, el uso de Fluconazol en madres lactantes no es recomendado.

Uso pediátrico
Un estudio abierto, randomizado, controlado ha demostrado que Fluconazol es eficaz en el tratamiento de la candidiasis orofaringeal en niños de 6 meses a 13 años de edad.
El uso de Fluconazol en niños con meningitis criptococcal, la Cándida esofagitis, o las infecciones sistémicas de Cándida es apoyado por la eficacia demostrada para estas indicaciones en adultos y por los resultados de varios pequeños estudios clínicos pediátricos no comparativos. Además, los estudios farmacoquinéticos en niños han establecido una proporcionalidad en la dosis entre los niños y los adultos.
En un estudio no comparativo de niños con serias infecciones fungales sistémicas, la mayoría de las cuales era candidemia, la eficacia de Fluconazol fue similar a aquella reportada para el tratamiento de micosis peligrosas para la vida o muy serias. No hay información respecto a la eficacia del Fluconazol para el tratamiento primario de meningitis criptococales en niños.
El perfil de seguridad de Fluconazol en niños ha sido estudiado en 577 niños entre 1 día y 17 años que recibieron dosis promediando desde 1 a 5 mg/Kg/día por 1 a 1,616 días.
La eficacia de Fluconazol no ha sido establecida en niños menores de 6 meses de edad. Una pequeña cantidad de pacientes (29) que promediaba de 1 día a 6 meses han sido tratados sin inconvenientes con Fluconazol.

REACCIONES ADVERSAS
En pacientes con *Candidiasis Vaginal Tratadas con una dosis única*: Durante estudios clínicos comparativos llevados a cabo, 448 pacientes con candidiasis vaginal fueron tratadas con una dosis única de 150 mg de Fluconazol. La incidencia total de los efectos colaterales, posiblemente relacionados con Fluconazol fue de 26 %. En 422 pacientes tratadas con principios activos comparables, la incidencia fue del 16 %. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento observadas en pacientes con candidiasis vaginal tratadas con una dosis única de 150 mg de Fluconazol fueron: cefalea (13%), náuseas (7%), y dolor abdominal (6%). Otros efectos colaterales observados, con una incidencia igual o superior a 1 %, incluyeron diarrea (3%), dispepsia (1%), mareo (1%), y distorsión del gusto (1%). La mayoría de los efectos colaterales fueron de grado leve a moderado. Excepcionalmente se informaron reacciones de angioedemas y de tipo anafilácticas con el uso comercial.

En Pacientes con *Otras Infecciones tratadas con Dosis Múltiples*. Un dieciséis por ciento de más de 4000 pacientes tratados con Fluconazol en estudios clínicos con una duración igual o superior a 7 días presentaron reacciones clínicas adversas. El tratamiento fue suspendido en el 1,5 % de

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

los pacientes a causa de las reacciones clínicas adversas y en el 1,3 % de los pacientes por alteraciones de las pruebas de laboratorio.
Se observó una mayor frecuencia de reacciones clínicas adversas en pacientes infectados con HIV (21%) que en pacientes no infectados con HIV (13%); no obstante, las características de las mismas en pacientes infectados con HIV y en pacientes no infectados con HIV fueron similares. La proporción de pacientes que debió suspender el tratamiento a causa de las reacciones clínicas adversas fue semejante en los dos grupos (1,5%).

Las siguientes reacciones clínicas adversas relacionadas con el tratamiento se presentaron con una incidencia igual o superior a 1 % en 4048 pacientes tratados con Fluconazol durante un período igual o superior a 7 días en estudios clínicos: náuseas 3,7 %, cefalea 1,9 %, exantema 1,8 %, vómitos 1,7 %, dolor abdominal 1,7 % y diarrea 1,5 %.
Se observaron las siguientes reacciones adversas con relación causal probable:
Hepatobiliares: En ensayos clínicos combinados con el uso comercial del medicamento se comunicaron casos esporádicos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con Fluconazol (Ver ADVERTENCIAS). El espectro de estas reacciones hepáticas abarca desde elevaciones transitorias leves de las transaminasas hasta hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática hiperaguda, incluyendo muertes. Se observó que los casos de reacciones hepáticas fatales aparecieron principalmente en pacientes con graves cuadros clínicos de base (particularmente SIDA y tumores malignos) y frecuentemente durante tratamientos concomitantes con varios medicamentos.

Las reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, fueron observadas en pacientes sin otros factores de riesgo detectables. En cada uno de estos casos, la función hepática volvió a los valores iniciales al suspenderse el tratamiento con Fluconazol.
En dos ensayos comparativos para evaluar la eficacia de Fluconazol en la supresión de la recidiva de la meningitis a criptococos, se observó un significativo aumento en los niveles medios de AST (SGOT) a partir de valores iniciales de 30 UI/l a 41 UI/l en un ensayo de 34 UI/l a 66 UI/l en el otro. En los estudios clínicos en pacientes tratados con Fluconazol, la frecuencia total de aumento de las transaminasas séricas, por encima de 8 veces el límite normal superior fue de aproximadamente el 1 %. Estos aumentos aparecieron en pacientes con graves cuadros clínicos de base (particularmente SIDA y tumores malignos), la mayoría de los cuales estaban siendo tratados concomitantemente con múltiples medicamentos, incluyendo muchos con conocido efecto hepatotóxico. La incidencia del aumento anormal de las transaminasas séricas fue mayor en los pacientes tratados simultáneamente con Fluconazol y con uno o más de los siguientes medicamentos: rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico o hipoglucemiantes orales del grupo de la sulfonilurea.

Inmunológicas: Se han comunicado casos muy esporádicos de anafilaxia.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con relación causal incierta: *Sistema Nervioso Central*: Convulsiones.

Dermatológicas: Dermatitis exfoliativas incluyendo Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis tóxica de la epidermis y alopecía.

Hematopoyéticas y Linfáticas: Leucopenia, trombocitopenia.

Metabólicas: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia.

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

SOBREDOSIS

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

Ante una sobredosis, puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de sostén y lavado gástrico si fuera necesario). Fluconazol es excretado principalmente en la orina: una diuresis forzada tal vez provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas disminuye los niveles en plasma en alrededor del 50 %.
En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:
Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.
Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

PRESENTACIONES

Comprimidos de 50 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.
Comprimidos de 100 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.
Comprimidos de 150 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.
Comprimidos de 200 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500, 1000 comprimidos para uso hospitalario.

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

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 25°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 49.207.
Elaborado en Plaza 939, (1427) Capital Federal.
Directora Técnica: María José Villarraza, Farmacéutica.
TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE DESARROLLO Y COMERCIO EXTERIOR

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO