



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

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

DISPOSICIÓN N° 2795

BUENOS AIRES, 16 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020352-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto OROBACIAN / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; INYECTABLE IV, 200 mg/100 ml; SUSPENSIÓN INYECTABLE, 50 mg/5ml; 200 mg/5ml, autorizado por el Certificado N° 46.416.

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 135 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.



"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° **2795**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 101 a 133, desglosando de fojas 101 a 111, para la Especialidad Medicinal denominada OROBACIAN / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; INYECTABLE IV, 200 mg/100 ml; SUSPENSIÓN INYECTABLE, 50 mg/5ml; 200 mg/5ml, propiedad de la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.416 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 rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-020352-11-4

DISPOSICIÓN N° **2795**

nc

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

PROYECTO DE
PROSPECTO
Industria Argentina
Archivada

Venta Bajo Receta

OROBACIAN FLUCONAZOL

Código ATC: J02 AC

Solución para Inyectable IV - Comprimidos Recubiertos - Suspensión Oral

Fórmulas:

Comprimidos Recubiertos:

Cada comprimido recubierto contiene:

	<u>"50 mg"</u>	<u>"100 mg"</u>	<u>"150 mg"</u>	<u>"200 mg"</u>
Fluconazol	50,00 mg	100,00 mg	150,00 mg	200,00 mg
Lactosa	34,90 mg	69,80 mg	104,70 mg	139,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 15 cP	2,15 mg	4,30 mg	6,45 mg	8,60 mg
Laurilsulfato de sodio	0,15 mg	0,30 mg	0,45 mg	0,60 mg
Etanol	43,00 mg	86,00 mg	129,00 mg	172,00 mg
Almidón	21,80 mg	43,60 mg	65,40 mg	87,20 mg
Glicolato de almidón sódico	4,50 mg	9,00 mg	13,50 mg	18,00 mg
Talco	1,50 mg	3,00 mg	4,50 mg	6,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,10 mg	6,20 mg	9,30 mg	12,40 mg
Avicel PH 200	30,40 mg	60,80 mg	91,20 mg	121,60 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg	3,00 mg	4,50 mg	6,00 mg
Alcohol isopropílico	10,122 mg	20,244 mg	30,366 mg	20,244 mg
Cloruro de metileno	22,20 mg	44,40 mg	66,60 mg	88,80 mg
Methocel E15	1,224 mg	2,448 mg	3,672 mg	4,896 mg
Carbowax 6000	0,408 mg	0,816 mg	1,224 mg	1,632 mg

Inyectable IV

Para Inyectable I.V. por 50 ml, 100 ml y 200 ml.

Cada 100 ml contiene:

Fluconazol	200 mg
Cloruro de Sodio p.a.	900 mg
Citrato de Sodio	95 mg
Acido Cítrico	24 mg
Agua Destilada c.s.p.	100 ml

Suspensión Oral

Cada frasco contiene 35 ml de reconstituido:

<u>Fórmula Reconstituida:</u>	<u>50 mg/5 ml</u>	<u>200 mg/5 ml</u>
Fluconazol	350 mg	1,4 g.
Aerosil	6 mg	6 mg
Dióxido de titanio	6 mg	6 mg

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

LEANDRO G. SEQUEIROS
APODERADO

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 8111
LABORATORIOS NORTHIA
BACIFIA

Goma xantham	1,9 g	1,9 g
Citrato de sodio dihidrato	27 mg	27 mg
Ácido cítrico anhídrido	15 mg	15 mg
Benzoato de sodio	6 mg	6 mg
Sabor naranja polvo	84 mg	84 mg
Azúcar c.s.p.	24,50 g	24,50 g

Acción Terapéutica:

Antimicótico sistémico.

Indicaciones:

OROBACIAN en sus formas orales y parenterales está especialmente indicado para casos de:

Meningitis Criptocócica: En estos casos la indicación es como terapéutica de ataque en pacientes inmunodeprimidos por causas diversas, pudiendo mantenerse esta terapéutica por tiempo indefinido.

Candidiasis sistémica: Está indicada la prescripción de **OROBACIAN** para casos de candidiasis diseminadas y profundas (candidemias, peritonitis), las candidiasis esofágicas y urinarias.

También el tratamiento con **OROBACIAN**, está indicado en la candidiasis orofaríngeas y bucales atróficas.

La eficacia del Fluconazol no está establecida para pacientes neutropénicos.

Propiedades y Acción Farmacológica:

Inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides fúngicos. Las concentraciones máximas plasmáticas en ayunas se presentan entre $\frac{1}{2}$ y $1 \frac{1}{2}$ horas postdosificación, con una vida media de eliminación plasmática de 30 horas.

Su unión a proteínas plasmáticas es baja (11 a 12 %). En pacientes con meningitis fúngica los niveles de Fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 80% de los correspondientes niveles plasmáticos. La excreción es renal y no existe evidencia de metabolitos circulantes.

Su vida media prolongada de eliminación permite basar la terapéutica en dosis única para la candidiasis vaginal y de dosificación de una vez al día para todas las otras indicaciones.

Farmacocinética:

Las formas orales e intravenosas de Fluconazol, son equivalentes desde el punto de vista farmacológico.

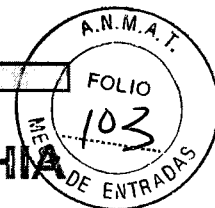
El Fluconazol es bien absorbido y su biodisponibilidad absoluta es del 90%. Su absorción no se modifica por la alimentación. Las concentraciones salivales son similares a las plasmáticas y ambas son proporcionales a las dosis.

El pico de absorción plasmática en el sujeto joven ocurre entre las 0,5 y 1,5 horas después de la administración. La semi-vida de eliminación es de 30 horas por vía renal en un 80%.

El Fluconazol es hemodializado con disminución de alrededor del 50% de la concentración sérica después de 3 horas de hemodiálisis.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

**Espectro Antimicrobiano:**

El Fluconazol es un agente antifúngico, utilizable por vía oral e intravenosa.

Las especies habitualmente sensibles al mismo son: Candida, en particular Albicans, Cryptococcus Neoformans.

Las especies habitualmente resistentes son: Candida Krusei, Dermatophytos (Microsporium, Trichophyton), Aspergillus sp.

Posología y Forma de Administración:

La elección de la forma oral o intravenosa depende del estado clínico del paciente.

Un cambio de forma de administración no involucra un cambio de la posología diaria.

El Fluconazol es administrado en perfusión intravenosa a una velocidad máxima de 10 ml/min.

El Fluconazol se encuentra en solución salina, en los pacientes que necesitan una restricción sódica o hídrica este elemento debe ser tomado en cuenta.

Su administración es compatible con:

- Solución glucosada al 20%
- Solución de Ringer.
- Solución de Hartman.
- Cloruro de Potasio en solución glucosada.
- Bicarbonato de sodio.

No se han detectado incompatibilidades. No obstante, no se aconseja la mezcla de Fluconazol en perfusión con otros productos.

Posología y administración en el adulto**Dosis única**

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

Dosis múltiple

Desde el momento en que la absorción por vía oral del Fluconazol es rápida y completa, la dosis diaria del fármaco es la misma tanto para la vía oral como para la EV. En general una dosis de ataque del doble de la dosis diaria es recomendada en el primer día del tratamiento, para generar una concentración plasmática uniforme en el segundo día del tratamiento.

La dosis diaria de Fluconazol en el tratamiento de otras infecciones aparte de la candidiasis vaginal, deben estar en relación al microorganismo infectante y a la respuesta del paciente a la terapéutica. El tratamiento debe ser continuado hasta que los parámetros clínicos o los test de laboratorio indiquen la terminación de la actividad de la infección micótica. Un periodo inadecuado de tratamiento puede desencadenar en infecciones recurrentes.

Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o candidiasis orofaríngea recurrente requieren usualmente terapia de mantenimiento para prevenir la repetición de estos cuadros.

Candidiasis Orofaríngea: la dosis recomendada de Fluconazol para la candidiasis orofaríngea es de 200 mg el primer día seguida de 100 mg una vez por día. Las evidencias clínicas de las candidiasis orofaríngeas generalmente se resuelven a cabo de algunos días, pero el tratamiento debe ser continuado por lo menos hasta dos semanas para disminuir la probabilidad de reinfecciones.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

LEANDRO G. SEQUEIROS
APODERADO

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M. N. 8111
LABORATORIOS NORTHIA
SACIFIA

Candidiasis Esofágica: la dosis recomendada de Fluconazol para la candidiasis esofágica es de 200 mg en el primer día seguido de una dosis de 100 mg por día. Dosis mayores de 400 mg por día, pueden ser utilizadas que estarán de acuerdo al criterio medico en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados por un mínimo de 3 semanas y por lo menos durante las 2 semanas siguientes a la resolución de los síntomas.

Infecciones sistémicas por cándidas para la candidiasis sistémica que incluyen la candidemias, la candidiasis diseminada y la neumonía, la dosis terapéutica óptima y la duración de la misma no ha sido bien establecida hasta la actualidad. En principio en estudios no comparativos de pequeños números de pacientes, fueron utilizadas dosis superiores a 400 mg diarios.

Infecciones del tracto urinario y peritonitis: Para el tratamiento de la candidiasis en las infecciones del tracto urinario y la peritonitis, la dosis diarias de 50 a 200 mg han sido utilizadas en estudios no comparativos que abarcan un pequeño número de pacientes.

Meningitis Criptocóccica: La dosis recomendada para el tratamiento de la meningitis criptocóccica aguda es de 400 mg el primer día, seguido de 200 mg por día. Una dosis diaria de 400 mg puede ser utilizada según en el criterio médico de la respuesta del tratamiento. La recomendación para duración del tratamiento es de 10 a 12 semanas después que los cultivos de líquido cefalorraquídeo se tornan negativos. La dosis recomendada de Fluconazol para suprimir las recidivas de la meningitis estreptocóccica de pacientes con SIDA es de 200 mg diarios.

Profilaxis en pacientes con trasplante de medula ósea: La dosis diaria recomendada de Fluconazol para prevenir la Candidiasis en pacientes a los que se le ha practicado un trasplante de medula ósea es de 400 mg una vez al día. Pacientes en los que se presume tendrán severa granulocitopenia (menos de 500 neutrófilos por mm^2) deben comenzar la profilaxis con Fluconazol varios días antes del comienzo de la neutropenia y continuar el tratamiento por 7 días después que el recuento de neutrófilos alcance cifras superiores a 1000 células por mm^2 .

Posología y administración en niños

El siguientes esquema de dosis equivalentes, puede orientar a la dosificación en pacientes pediátricos y adultos:

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

- Algunos niños mayores suelen tener un clearance similar al de los adultos. No es recomendable exceder una dosis diaria de 600 mg.

La experiencia de Fluconazol en recién nacidos está limitada a estudios farmacocinéticos en prematuros. Basados en el hallazgo de la prolongación de la vida media observada en los prematuros nacidos entre las 26 y 29 semanas, se concluyó que, en las primeras dos semanas de vida, deben recibir una dosis de Fluconazol mg/Kg (como en los niños mayores pero administradas cada 72 horas).

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

LEANDRO G. SEQUEIROS
APODERADO

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M. N. 8111
LABORATORIOS NORTHIA
SACIFIA

Después de las primeras dos semanas estos niños deben ser dosificados una vez por día.

Candidiasis Orofaringea: La dosis recomendada de Fluconazol para la candidiasis orofaríngea en niños es de 6mg/kg en el primer día seguidos por una dosis de 3 mg/Kg una vez al día. El tratamiento debe ser continuado por lo menos durante 2 semanas para disminuir la posibilidad de las recidivas.

Candidiasis Esofágica: Para el tratamiento de la esofagitis por cándida, la dosis recomendada de Fluconazol en niños es de 6 mg/kg en el primer día seguidos por una dosis de 3 mg/Kg una vez al día. Dosis mayores de 12 mg/kg/día deben ser utilizadas solo según el criterio médico en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con esofagitis por cándida deben ser tratados por un mínimo de 3 semanas y por lo menos 2 semanas después de la resolución de los síntomas. **Infecciones Sistémicas por Cándida:** Para el tratamiento de la candidemia y las infecciones diseminadas de cándidas la dosis diaria de 6 a 12 mg/kg/día ha sido utilizadas en un comienzo pero en un numero pequeño de pacientes en estudios no comparativos.

Meningitis Criptocóccica: Para el tratamiento de la meningitis criptocóccica aguda es de 12 mg/Kg en el primer día seguido por 6 mg/kg una vez al día. La dosificación de 12 mg/kg diarios puede ser utilizada basado en el criterio médico al evaluar la respuesta al tratamiento del paciente. La duración recomendada del tratamiento para la terapia inicial de la meningitis criptocóccica es de 10 a 12 semanas, después de la negativización de los cultivos del liquido cefalorraquídeo. Para evitar las recidivas de la meningitis criptocóccica en chicos con SIDA la dosis recomendada de Fluconazol es de 6 mg/kg 1 vez al día.

Dosificación en pacientes con compromiso de la función renal: El Fluconazol es eliminado principalmente por excreción renal y como una droga sin modificaciones, no es necesario modificar la dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal en pacientes con compromiso de la función renal. En pacientes con compromiso de la función renal que deben recibir múltiple dosis de Fluconazol debe iniciarse el tratamiento con una dosis de ataque de 50 a 400 mg, luego de esta dosis de carga, la dosis diaria debe ser regulada en relación a la siguiente tabla:

Clearance de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
Mayor 50	100%
Menor de 50 (sin diálisis)	50%
Diálisis regular	100% después de cada diálisis.

Cuando la creatinina sérica es el único parámetro que se tiene de la función renal, la siguiente fórmula (basada en el sexo, peso y edad del paciente) puede ser utilizada para estimar el clearance de creatinina en adultos.

En hombres: $\frac{(140 - \text{edad } \{\text{años}\}) \times (\text{peso corporal } \{\text{kg}\})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica } \{\text{nmol/l}\})}$

En mujeres: 0,85 x valor en el hombre.

Profilaxis: Se recomienda una dosis de 50 mg/día durante el tratamiento de quimio y radioterapia.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

LEANDRO G. SEQUEIROS
APODERADO

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M. N. 8111
LABORATORIOS NORTHIA
SACIFIA

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los Azoles y a cualquiera de los componentes de la fórmula.

En paciente que estén bajo tratamiento con Fluconazol está contraindicada la prescripción de Terfenadina, Cisapride y Astemizol.

Embarazo: La prescripción del Fluconazol está contraindicada, dado que los estudios experimentales no permiten evaluar los riesgos, salvo en el caso de pacientes que presenten afecciones fúngicas severas o potencialmente letales, en el caso que el beneficio esperado es superior al riesgo para el feto. El Fluconazol está contraindicado en mujeres con posibilidad de embarazarse, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.

Lactancia: Está contraindicado.

Advertencias:

Se descubrieron casos muy raros de necrosis hepáticas en hallazgos post-mortem. Estos pacientes estaban recibiendo medicación concomitante múltiple, algunas de las cuales eran potencialmente hepatotóxicas y/o tenían enfermedades concomitantes que podrían haber causado la necrosis hepática. Consecuentemente, debido a que la relación causal con fluconazol no puede ser excluida, en aquellos pacientes en los cuales se produce un aumento significativo de las enzimas hepáticas, debe ser evaluada la relación riesgo/beneficio del tratamiento continuado con fluconazol. En raras ocasiones, como sucede con otros Azoles, se ha reportado anafilaxia e hipersensibilidad.

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

Precauciones**Mutagénesis y Carcinogénesis:**

El Fluconazol no demostró evidencias carcinogénicas potenciales en ratones y ratas tratadas oralmente durante 24 meses con dosis de 2,5 - 5 y 10 mg/kg/día (aproximadamente de 2 a 7 veces la dosis máxima recomendada para el humano). Ratas machos tratadas con 5 a 10 mg/kg/día tuvieron una incidencia incrementada en la aparición de adenoma hepatocelular.

El Fluconazol con o sin activación metabólica fue negativa en los test de mutagenicidad en 4 cepas de *S. Typhimurium* y en el sistema L5178Y del linfoma en ratones.

Estudios citogenéticos en vivo (células de la médula ósea murina seguida a la administración oral de Fluconazol) e "in vitro" (linfocitos humanos expuestos a 1000 ug/ml de Fluconazol) no demostraron evidencias de mutaciones cromosomales.

Alteraciones de la Reproducción:

El Fluconazol no afectó la fertilidad de ratones macho y hembras tratados oralmente con dosis diarias de 5, 10, y 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5, 25 y 75 mg/kg aunque se comprobó un retardo en el comienzo del trabajo de parto. En un estudio efectuado en ratas con administración EV de 50-20 y 40 mg/Kg fue observado una distocia y una prolongación de la duración del trabajo de parto, con dosis superiores a los 20 mg/kg (Aproximadamente 5 a 15 veces la dosis máxima recomendada en el humano), no fue observado este fenómeno con dosis de 5 mg/Kg. Los disturbios del parto se reflejaron en un moderado incremento del número de nacimientos con una disminución de la sobrevida neonatal. También las alteraciones en las

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

ratas se vincularon a modificaciones en los niveles estrogénicos producidos por las altas dosis de Fluconazol. Este tipo de alteración hormonal no fue observado en mujeres tratadas con Fluconazol.

Efectos teratogénicos:

El Fluconazol es según la FDA fármaco Categoría C para el embarazo.

El Fluconazol fue administrado oralmente en conejas embarazadas durante la organogénesis en dos estudios con 5-10 y 20 mg/kg y 5-25 y 75 mg/kg respectivamente. Se observó un aumento del peso maternal con todos los niveles de dosificación ocurriendo abortos con 75 mg/Kg (aproximadamente de 20 a 60 veces la dosis recomendada en el humano). No se detectaron efectos adversos en el feto. En algunos estudios en los cuales ratas embarazadas fueron tratadas oralmente con Fluconazol durante la organogénesis, se observó un incremento tanto del peso materno como de la placenta. Con dosis de 25 mg/kg, no hubo efectos fetales, con 5 mg/kg observándose un incremento de variantes anatómicas en el feto tales como costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal (se observó un retardo en la osificación con 25-50 mg/Kg y con dosis que alcanzaron los 80 mg/Kg (20 a 60 veces la dosis recomendada en el humano), hasta 320 mg/Kg produjo aumento de la letalidad embriogénica en ratas y aumento de anomalías fetales que incluían costillas flotantes hendidura palatina y anormal osificación craneofacial. Estos efectos se relacionaban con la inhibición de las síntesis estrogénicas en las ratas y puede ser el resultado de la disminución de los estrógenos durante el embarazo la organogénesis y el parto. No hay estudios controlados en la mujer embarazada. Se han reportado estudios sobre anomalías congénitas múltiples en niños en cuyas madres fueron tratadas durante 3 meses o más con altas dosis de Fluconazol (400/800 mg/día) como terapéutica de la coccidioidomicosis. La relación de la utilización del Fluconazol con estos hallazgos no está aclarada. La utilización del Fluconazol en el embarazo sólo se justifica si sus potenciales beneficios son superiores al riesgo posible sobre el feto.

Uso durante la Lactancia:

FLUCONAZOL se encuentra en la leche materna en concentraciones similares al plasma y por lo tanto no se recomienda su uso en las madres en período de lactancia.

Uso en niños

No hay información disponible acerca del uso de **FLUCONAZOL** en los niños por debajo de 16 años de edad, por lo tanto y hasta el presente no se recomienda usarlo en estos pacientes, a menos que el tratamiento antifúngico sea imperativo y no existan otros agentes alternativos adecuados. Sólo existen datos limitados del uso de **FLUCONAZOL** en neonatos y su uso no está recomendado en niños con menos de un año de edad.

Manejo de automóviles/Usos 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 máquinas.

Interacciones Medicamentosas:

Asociaciones que necesitan precaución en el empleo:

Anticoagulantes orales: Aumento del efecto y riesgo hemorrágico por disminución del catabolismo hepático, control frecuente de protrombina, adaptación de la posología de los anticoagulantes orales durante el tratamiento y 8 días después de finalizada la medicación.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

LEANDRO G. SEQUEIROS
APODERADO

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M. N. 8111
LABORATORIOS NORTHIA
SAGIFIA

Sulfamidas hipoglucemiantes: Aumento del tiempo de semi-vida de las sulfamidas hipoglucemiantes con posible aparición de manifestaciones hipoglucémicas, prevenir al paciente del riesgo posible de sintomatología hipoglucémica, reforzar el control glucémico y urinario y adaptar la posología hipoglucemiante de las sulfamidas (Tolbutamida, Glipizida, Gliburida) durante el tratamiento con Fluconazol.

Rifampicina e Isoniazida: Disminución de la tasa plasmática y de eficacia de los dos antiinfecciosos, por inducción enzimática (por la Rifampicina) y disminución de la absorción intestinal, (por el Fluconazol). La disminución del área bajo la curva de Fluconazol disminuye en un 23% en el caso de asociación con Rifampicina.

Fenitoína: Aumento de la tasa plasmática de la Fenitoína hasta llegar a valores tóxicos. Mecanismo invocado: inhibición del metabolismo hepático de la Fenitoína, control clínico intenso, eventual adaptación de la posología.

Ciclosporina: Riesgo de aumento de la tasa circulante de Ciclosporina y de Creatinina. Control de la función renal.

Zidovudina: Estudio de interacción de Fluconazol con Zidovudina demostró un incremento del porcentaje de permanencia de concentración plasmática de Zidovudina luego de la administración del Fluconazol.

Teofilina: Aumento de las concentraciones plasmáticas de Teofilina. Aumento de la vida media de la misma.

Terfenadina - Cisapride: Esta asociación con el Fluconazol puede ser potencialmente riesgosa por utilizar una vía de metabolismo a través de la inhibición del citocromo P450 teniendo posibilidad de originar, esta interacción, arritmias cardíacas severas incluyendo taquicardia ventricular, torsión de punta y muerte. Se comprobó un aumento del metabolito ácido de la Terfenadina en sangre en interacción con la administración del Fluconazol.

Diuréticos (Hidroclorotiazida): Un aumento de la tasa plasmática (40%) de Fluconazol, fue observada, con el suministro simultáneo de Hidroclorotiazida.

Alcohol o medicaciones hepatotóxicas: En pacientes con antecedentes alcohólicos o de enfermedades hepatocelulares es conveniente monitorear la función hepática durante la administración de Fluconazol.

Antiácidos, o anticolinérgicos o antiespasmódicos o antagonistas de los receptores H2 histamínicos u Omeprazol- cimetidina o sucralfato: Estas medicaciones que aumentan el pH gastrointestinal pueden resultar una marcada reducción del Fluconazol oral. Los pacientes deben ser advertidos de ingerir estos medicamentos por lo menos 2 horas después de haber tomado el Fluconazol.

Anticonceptivos orales: La administración de Fluconazol puede aumentar la duración de las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales (Levonorgestrel-etinilestradiol).

Reacciones Adversas:

En pacientes que reciben una dosis única por Candidiasis Vaginal

En pacientes portadores de candidiasis vaginal que recibieron una dosis única de 150 mg de Fluconazol se observó una incidencia de reacciones adversas del 26 %. Los efectos más frecuentes consistieron en: cefalea (13 %), náusea (7%), dolor abdominal (6 %). Otros efectos colaterales con incidencia igual o mayor al 1% incluían: diarrea (3 %), dispepsia (1%), vértigo (1%), modificaciones del gusto (1%). Se han reportado también, aunque raramente angioedema y reacciones anafilácticas.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

En pacientes que reciben dosis múltiples por otras infecciones

En ensayos clínicos donde fue empleado el Fluconazol en tratamientos de 7 o más días se observaron reacciones adversas en el 16 % de los pacientes. El tratamiento debió ser discontinuado en el 1,5 % de los pacientes debido a eventos clínicos adversos y en el 1,3 % de los pacientes por anomalías en los exámenes de laboratorio. Las reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en pacientes infectados con HIV (21 %) que en aquellos no infectados (13 %). Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron: náuseas (3.7 %), cefalea (1,9 %), rash eritematoso cutáneo (1,8 %), vómitos (1,7 %), dolor abdominal (1,7 %), diarrea (1,5 %).

Reacciones hepatobiliares

Se han observado en ensayos clínicos, serias alteraciones hepáticas durante el tratamiento con Fluconazol. La gama del compromiso hepático oscila desde una pequeña y transitoria elevación de las enzimas transaminasas hasta hepatitis clínica, hepatitis colestática, e insuficiencia hepática aguda, incluyendo muerte por daño hepático irreversible. El daño hepático fulminante ocurre generalmente en pacientes con la salud profundamente comprometida (predominantemente enfermos con SIDA y procesos malignos). Algunos casos de reacciones transitorias, incluyendo hepatitis o ictericia han ocurrido entre pacientes en que no se ha identificado los factores de riesgo y en los que en muchos de ellos la función hepática retorna a la normalidad, una vez discontinuado el tratamiento. La incidencia de elevación de las transaminasas séricas fue mayor en los pacientes tratados con Fluconazol y en los que concomitantemente se le administraba alguna de las siguientes medicaciones: Rifamicina, Fenitoína, Isoniazida, Ácido Valproico, y agentes hipoglucemiantes orales (Sulfonilureas).

Otras reacciones:

Inmunológicas: En casos raros han sido observadas reacciones anafilácticas.

Sistema Nervioso Central: Accidente cerebro vascular, hemiplejía.

Dermatológicos: Alteraciones exfoliativas de la piel que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica, alopecia.

Sistema hematopoyético y linfático: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Metabólicos: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia.

Reacciones adversas en niños

En ensayos clínicos de fase II, III en EE.UU. y Europa fueron tratados 577 pacientes pediátricos en edades comprendidas entre 1 día y 17 años con Fluconazol, en dosis superiores a 15 mg/kg/día por un lapso mayor de 1.616 días. El 13% de los niños experimentaron reacciones adversas, la más común observada resultó el vómito con el 5%, dolor abdominal 3%, náuseas 2% y diarrea 2%. El tratamiento fue discontinuado en el 2.3% de los pacientes debido a eventos clínicos adversos y el 1.4% de los pacientes debido a anomalías en los exámenes de laboratorio como elevaciones de las transaminasas y las fosfatasas alcalinas.

Porcentaje de pacientes con tratamiento-Reacciones Adversas

	Fluconazol (N = 571)	Agentes comparativos (N = 451)

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

LEANDRO G. SEQUIROS
APODERADO

JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M. N. 8111
LABORATORIOS NORTHIA
SACIFIA

<i>Sin efectos colaterales</i>	13.0	9.3
<i>Vómitos</i>	5.4	5.1
<i>Dolor abdominal</i>	2.8	1.6
<i>Náuseas</i>	2.3	1.6
<i>Diarrea</i>	2.1	2.2

Sobredosis:

Debe realizarse lavado gástrico. Se favorecerá la diuresis. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas permite bajar alrededor del 50% de la tasa plasmática.

No obstante consultar con los Centros de Intoxicación:

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología" ☎ (011) - 4658-7777
(011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez ☎ (011) - 4962-6666
(011) - 4962-2247

Presentaciones:**Comprimidos Recubiertos**

OROBACIAN Envases conteniendo 1, 2, 4 (para las concentraciones de 150 mg y 200 mg solamente), 8, 10, 16, 20, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo de Hospitales. (para todas las concentraciones)

Inyectable IV

OROBACIAN por 50 ml: 1 y 48 frascos ampollas para perfusión, siendo éste último para Uso Exclusivo de Hospitales.

OROBACIAN por 100 ml: 1 y 48 frasco ampollas para perfusión, siendo éste último para Uso Exclusivo de Hospitales. 1 y 10 saches, siendo éste último para Uso Exclusivo de Hospitales.

Por 1 y 10 saches de 100 ml, siendo éste último para Uso Exclusivo de Hospitales.

OROBACIAN por 200 ml: 1 y 48 frasco ampollas para perfusión, siendo éste último para Uso Exclusivo de Hospitales.

Suspensión oral

OROBACIAN 350 mg/35 ml: 1 y 48 frascos de 35 ml, siendo éste último para Uso Exclusivo de Hospitales.

OROBACIAN 1.400 mg/35 ml: 1 y 48 frascos de 35 ml, siendo éste último para Uso Exclusivo de Hospitales.

Conservación:

Conservar a temperatura hasta 30° C, protegido de la luz y la humedad.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente"

Certificado N° 46.416

Fecha de última Revisión:

Elaborado en: Madero 166 - Capital Federal (Inyectable –Suspensión Oral)
Juan Agustín García 5420 - Capital Federal (Comprimidos recubiertos)

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-9975

2795



 **NORTHIA**

Director Técnico: Jorge A Moglia - Farmacéutico

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.
"MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Laboratorios NORTHIA SACIFIA
 Madero 135 - (C1408BRA)
Buenos Aires - Argentina

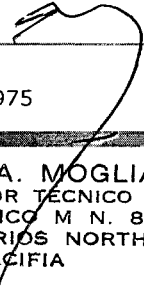
g

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


LEANDRO G. SEQUEIROS
APODERADO

11


JORGE A. MOGLIA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M. N. 8111
LABORATORIOS NORTHIA
SACIFIA