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

DISPOSICIÓN N° 7194

BUENOS AIRES, 19 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012175-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRIFLUCAN / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; INYECTABLE 2 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 38.798.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 242 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN N° 7194

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 42 a 92, desglosando de fojas 42 a 58, para la Especialidad Medicinal denominada TRIFLUCAN / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; INYECTABLE 2 mg/ml, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.798 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-012175-11-4

DISPOSICIÓN Nº 7194

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

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

TRIFLUCAN
Fluconazol
Cápsulas 50 mg, 100 mg y 150 mg
Industria Brasileña
Cápsulas 200 mg
Solución para Infusión Intravenosa
Industria Francesa
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

TRIFLUCAN CÁPSULAS

Cada cápsula contiene:	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Fluconazol	50,00 mg	100,00 mg	150,00 mg	200,00 mg
Lactosa	49,708 mg	99,415 mg	149,123 mg	198,83 mg
Almidón de maíz	16,500 mg	33,00 mg	49,50 mg	66,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,117 mg	0,235 mg	0,352 mg	0,47 mg
Mezcla 9:1 de estearato de magnesio/ lauril sulfato de sodio	1,175 mg	2,35 mg	3,525 mg	4,70 mg

TRIFLUCAN SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA:

	mg/ml
Fluconazol	2,00 mg
Cloruro de sodio	9,00 mg
Agua para inyección c.s.p	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antimicótico sistémico.

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

1. Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocóccica e infecciones en otros sitios (por ej. pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados los huéspedes normales, pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con transplante de órganos o con otras causas de inmunosupresión. **TRIFLUCAN** puede ser usado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocóccica en los pacientes con SIDA.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADA

2. Candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasiva incluyendo infecciones del peritoneo, endocardio, ojo y aparatos respiratorio y urinario. Pueden ser tratados con TRIFLUCAN pacientes con enfermedades malignas, internados en unidades de cuidado intensivo o que reciben tratamiento citotóxico o terapia inmunosupresora, como así también aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica.
3. Candidiasis mucosa. Esto incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral atrófica crónica (por dentadura postiza). Pueden ser tratados los huéspedes normales y los pacientes con compromiso de la función inmunitaria. Prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.
4. Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; y profilaxis para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios por año). Balanitis candidiásica.
5. 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.
6. Dermatomicosis incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicosis) e infecciones dérmicas por Candida.
7. Micosis endémicas profundas en pacientes inmunocompetentes, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis e histoplasmosis.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

TRIFLUCAN, agente antifúngico triazólico, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroles en los hongos.

TRIFLUCAN administrado tanto oralmente como por vía intravenosa fue activo en una variedad de infecciones fúngicas en animales. Su actividad ha sido demostrada contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Candida* spp, incluyendo candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos por *Cryptococcus neoformans*, incluyendo infecciones intracraneales, por *Micrasporum* spp, y por *Trichophyton* spp. TRIFLUCAN también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones por *Blastomyces dermatitidis*; por *Coccidioides immitis*, incluyendo infecciones intracraneales; y por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

Ha habido informes de casos de superinfección con especies de *Candida*, distintas de *C. albicans*, que en general no son susceptibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden requerir terapia antifúngica alternativa.

TRIFLUCAN es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450. TRIFLUCAN 50 mg diarios administrados hasta 28 días ha demostrado no afectar las concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre o las concentraciones esteroideas en las mujeres en edad de embarazarse. TRIFLUCAN, 200 a 400 mg diariamente, no posee ningún efecto clínico significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta de ACTH estimulada en voluntarios sanos de sexo masculino. Los estudios de interacción con antipirina indican que TRIFLUCAN 50 mg en dosis única o múltiple no afecta el metabolismo de esta sustancia.

Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de TRIFLUCAN son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa. TRIFLUCAN es bien absorbido luego de la administración oral y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) están por encima del 90% de los niveles obtenidos después de la

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADA

administración intravenosa. La absorción oral no es afectada por la ingestión concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas post dosis, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles plasmáticos estables se alcanzan en el día 4-5 luego de múltiples dosis administradas una vez por día.

La administración de una dosis de carga (en el Día 1) del doble de la dosis usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estable en el Día 2. El volumen aparente de distribución se aproxima al agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

TRIFLUCAN logra una buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de TRIFLUCAN en la saliva y en el esputo, son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica los niveles de TRIFLUCAN en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.

Elevadas concentraciones de TRIFLUCAN en la piel, por encima de las concentraciones séricas, son alcanzadas en el estrato córneo, epidermis-dermis y sudor ecrino. TRIFLUCAN se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de TRIFLUCAN después de 12 días fue de 73 mcg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento, la concentración fue aún de 5,8 mcg/g. A una dosis de 150 mg una vez por semana, la concentración de TRIFLUCAN en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4 mcg/g y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1 mcg/g.

La concentración de TRIFLUCAN en las uñas después de 4 meses de una dosis de 150 mg una vez por semana fue de 4,05 mcg/g en uñas sanas y 1,8 mcg/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. El clearance plasmático de TRIFLUCAN es proporcional al clearance 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 de una vez por día y de una vez por semana para otras indicaciones.

Farmacocinética en Niños

En niños, se han informado los siguientes datos farmacocinéticos:

Edad Estudiada	Dosis (mg/kg)	Vida media (horas)	AUC (mcg.h/ml)
11 días - 11 meses	Unica-IV 3 mg/kg	23	110,1
9 meses - 13 años	Unica-Oral 2 mg/kg	25,0	94,7
9 meses - 13 años	Unica -Oral 8 mg/kg	19,5	362,5
5 años - 15 años	Múltiple-IV 2 mg/kg	17,4*	67,4*
5 años - 15 años	Múltiple-IV 4 mg/kg	15,2*	139,1*
5 años - 15 años	Múltiple-IV 8 mg/kg	17,6*	196,7*
Edad media 7 años	Múltiple-Oral 3mg/kg	15,5	41,6

***Indica día final**

Se administró por vía intravenosa 6 mg/kg de fluconazol cada tres días por un máximo de 5 dosis a recién nacidos prematuros (edad gestacional: alrededor de 28 semanas), mientras éstos permanecían en la unidad de terapia intensiva. La vida media promedio (horas) fue 74 (rango: 44-185) en el día 1, que

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.A.N. FOLIO 45 MESA DE ENTRADA

disminuyó con el tiempo a 53 (rango: 30-131) en el día 7 y a 47 (rango: 27-68) en el día 13.
El área bajo la curva (mcg.h/ml) fue 271 (rango: 173-385) en el día 1 que aumentó a 490 (rango 292-734) en el día 7 y disminuyó a 360 (rango:167-566) en el día 13.
El volumen de distribución (ml/kg) fue 1183 (rango: 1070-1470) en el día 1 y que aumentó con el tiempo a 1184 (rango: 510-2130) en el día 7 y 1328 (rango: 1040-1680) en el día 13.

Farmacocinética en Ancianos
Un estudio farmacocinético fue realizado en 22 individuos, de 65 años de edad o mayores que recibieron una dosis oral de 50 mg de fluconazol. Diez de estos pacientes se encontraban recibiendo diuréticos en forma concomitante. La C_{max} fue de 1,54 mcg/ml y ocurrió 1,3 horas luego de la dosis. La AUC media fue 76,4 ± 20,3 mcg·h/ml, y la vida media terminal promedio fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos informados en voluntarios masculinos jóvenes normales.
La coadministración de diuréticos no alteró en forma significativa la AUC o la C_{max}. Además, el clearance de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de la droga recuperada sin cambios en la orina (0 - 24 hr, 22%) y las estimaciones del clearance renal de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos, fueron generalmente más bajos que aquellos en voluntarios más jóvenes.
De este modo, la alteración de la disposición de fluconazol en ancianos parece estar relacionada con la reducida función renal característica de este grupo. Una representación de la vida media de eliminación terminal de cada individuo versus el clearance de creatinina comparado con la curva del clearance de vida media previsible de creatinina derivado de individuos normales y de individuos con variados grados de insuficiencia renal, indicó que en 21 de 22 individuos disminuyó, dentro del 95% del intervalo de confianza, las curvas del clearance de la vida media previsible de creatinina. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de que los valores más altos en los parámetros farmacocinéticos observados en individuos ancianos comparados con voluntarios masculinos jóvenes normales se deben a la disminuida función renal que se espera en los ancianos.

DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis diaria de TRIFLUCAN debería estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapia de dosis única. La terapéutica para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples debería ser continuada 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 criptocóccica o candidiasis orofaríngea recurrente generalmente requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.
EN LAS INSTRUCCIONES DE DOSIFICACIÓN QUE APARECEN A CONTINUACIÓN LA DOSIS DIARIA DE FLUCONAZOL ES LA MISMA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL E INTRAVENOSA DADO QUE LA ABSORCIÓN ORAL ES RÁPIDA Y CASI COMPLETA.

Uso en Adultos:
1. En las meningitis criptocóccicas y en las infecciones criptocóccicas de otros parénquimas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos por 200 mg a 400 mg una vez por día. La duración del tratamiento de infecciones criptocóccicas dependerá de la respuesta clínica y micológica pero el de la meningitis criptocóccica es generalmente de 6 a 8 semanas.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

Para la prevención de la recaída de la meningitis criptocóccica en pacientes con SIDA, después que los pacientes han recibido un curso completo de terapéutica primaria, TRIFLUCAN puede ser administrado indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg.

2. En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica esta dosis puede ser incrementada a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente.
3. En la candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 a 100 mg una vez por día durante 7 a 14 días. Si es necesario el tratamiento puede continuarse por períodos más prolongados en pacientes con compromiso severo de la función inmunitaria. En la candidiasis oral atrófica (asociada con dentaduras postizas), la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada concomitantemente con medidas antisépticas locales en la dentadura.
   En otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal, ver más adelante) por ejemplo esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis usual efectiva es de 50 mg a 100 mg diarios administrados durante 14 a 30 días.
   En la prevención de la recaída de la candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después que el paciente recibe un curso de terapia primaria, TRIFLUCAN puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.
4. Para el tratamiento de la candidiasis vaginal debe administrarse 150 mg de TRIFLUCAN como dosis oral única.
   Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de TRIFLUCAN 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 *Candida*, TRIFLUCAN 150 mg debería ser administrado como una dosis oral única .
5. La dosis recomendada de TRIFLUCAN para la prevención de la candidiasis es de 50 mg a 400 mg administrada una vez por día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones fúngicas. Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, pacientes que se espera que tengan una neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de TRIFLUCAN debe comenzar muchos días antes del comienzo esperado de la neutropenia y debe ser continuada durante 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células por mm^3.
6. Para dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana o 50 mg una vez por día. La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas, pero la tinea pedis puede requerir tratamiento por hasta 6 semanas.
   Para tinea versicolor la dosis recomendada es de 300 mg una vez por semana durante 2 semanas; en algunos pacientes puede necesitarse una tercer dosis semanal de 300 mg, mientras que en algunos pacientes una única dosis de 300 a 400 mg puede ser suficiente. Un régimen alternativo de dosificación es 50 mg una vez por día durante 2 a 4 semanas.
   Para tinea unguium, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana. El tratamiento debe ser continuado hasta que la uña infectada sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada). El re-crecimiento de las uñas de los dedos de las manos y de los pies normalmente requiere 3 a 6 meses y 6 a 12 meses, respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar ampliamente entre los individuos y según la edad. Después del tratamiento exitoso de infecciones crónicas de larga duración, las uñas ocasionalmente pueden permanecer deformadas .
7. En las micosis endémicas profundas pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg/día de TRIFLUCAN por

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

hasta dos 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.

Uso en 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. TRIFLUCAN se administra como una dosis única diaria.
La dosis recomendada de TRIFLUCAN para candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg por día. Puede ser utilizada 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 criptocóccicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad de la enfermedad.
Para la supresión de la recaída de la meningitis criptocóccica en niños con SIDA la dosis recomendada de fluconazol es de 6 mg/kg una vez al día.
Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a la 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 (ver dosificación en adultos). Para niños con deterioro de la función renal, ver dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en Niños de 4 semanas de edad o menores:
Los neonatos excretan TRIFLUCAN 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 3 y 4 de vida, se deben utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

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

Uso en Insuficiencia Renal:
Fluconazol se excreta predominantemente por la orina como droga sin cambios. No es necesario ningún ajuste en los tratamientos con dosis única. En pacientes (incluidos niños) con deterioro de la función renal que recibirán dosis múltiples de TRIFLUCAN, 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 Recomendada
>50	100%
≤50 (no diálisis)	50%
Diálisis regular	100% luego de cada diálisis

Los pacientes que se someten a diálisis en forma regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.A.N. FOLIO 48 FECHA DE ENTRADA

después de cada diálisis; en los días que no se someten a diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo a su excreción de creatinina.

ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas de TRIFLUCAN deben ser ingeridas enteras.

TRIFLUCAN puede ser administrado tanto por vía oral como en infusión intravenosa a una velocidad que no exceda 10 ml/min, la ruta depende del estado clínico del paciente. Transfiriendo de la ruta intravenosa a la oral o viceversa, no hay necesidad de cambiar la dosis diaria. TRIFLUCAN está formulado en 0,9% de solución de cloruro de sodio; cada 200 mg (frasco infusión de 100 ml) contiene 15 mmoles de Na+ y 15 mmoles de Cl-. Dado que TRIFLUCAN está disponible como solución salina diluida, en los pacientes que requieren una restricción de sodio o líquido, se debe considerar la cantidad de líquido a administrar.

La infusión intravenosa de TRIFLUCAN es compatible con la administración de los siguientes fluidos:

a. Dextrosa al 20%
b. Solución Ringer
c. Solución de Hartmann
d. Cloruro de potasio en dextrosa
e. Bicarbonato de sodio 4,2%
f. Aminofusina
g. Solución salina normal

TRIFLUCAN puede ser administrado a través de una vía ya existente con uno de los fluidos listados arriba. Aunque no han sido observadas incompatibilidades específicas, no se recomienda la mezcla con cualquier otra droga antes de la infusión.

CONTRAINDICACIONES

TRIFLUCAN no debe ser usado en los pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga, a los compuestos azólicos relacionados, o a cualquier otro componente de la fórmula.

La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben TRIFLUCAN en dosis múltiples de 400 mg por día o mayores basado en resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples. La administración conjunta con otras drogas de las que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, están contraindicadas en los pacientes que reciben fluconazol (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción hepática.

TRIFLUCAN ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática severa incluyendo casos fatales, principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes severas. En los casos de hepatotoxicidad asociada a TRIFLUCAN, no fue observada una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, el sexo o edad del paciente. La hepatotoxicidad de TRIFLUCAN generalmente ha sido reversible con la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que desarrollaron pruebas de función hepática anormal durante el tratamiento con TRIFLUCAN deben ser monitoreados por el posible desarrollo de una injuria hepática más severa. Fluconazol debe ser discontinuado si los signos y síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de una enfermedad hepática pueden ser atribuibles a fluconazol. Raramente los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA son más

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con muchas drogas. Si se desarrollara rash cutáneo en un paciente tratado por una infección fúngica superficial que es considerado atribuible a fluconazol, debe evitarse toda terapéutica posterior con este agente. Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollan rash cutáneo, éstos deben ser monitoreados muy de cerca y discontinuar la terapia con fluconazol si aparecen lesiones ampollosas o si se desarrolla un eritema multiforme.
La coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente. (Ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).
En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxis.
Algunos azoles, incluyendo fluconazol, han sido asociados con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia realizada luego de la comercialización, hubo muy raros casos de prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* en pacientes a los que se administró fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes graves con múltiples factores de riesgo confusos, tales como enfermedad cardíaca estructural, anormalidades electrolíticas y medicamentos concomitantes que pudieron haber contribuido.
Fluconazol debe ser administrado con cuidado a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas.
El fluconazol se debe administrar con precaución en pacientes que tienen disfunción renal (ver DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).
El fluconazol es un potente inhibidor de la CYP2C9 y un inhibidor moderado de la CYP3A4. Se debe monitorear a los pacientes tratados con fluconazol que reciben tratamiento concomitante con fármacos que tienen una ventana terapéutica estrecha y son metabolizados a través de CYP2C9 y CYP3A4 (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).
El TRIFLUCAN, Cápsulas contiene lactosa y no se le debe dar a pacientes que tengan problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Cisaprida: Han habido informes de eventos cardíacos incluyendo *torsades de pointes* en pacientes a los que se coadministró fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que la administración concomitante de fluconazol 200 mg una vez al día con cisaprida 20 mg cuatro veces al día produjo un significante aumento en los niveles plasmáticos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol (ver CONTRAINDICACIONES).

Terfenadina: Debido a la producción de arritmias severas secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibían antifúngicos azólicos en conjunción con terfenadina, se realizaron estudios de interacción. Un estudio con una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no demostró una prolongación del intervalo QTc. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol administrado en dosis de 400 mg por día o mayores aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina al ser tomado concomitantemente. El uso combinado de fluconazol, a dosis de 400 mg o mayores, con terfenadina está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES). La coadministración

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

de fluconazol a dosis menores que 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conllevar la prolongación del QT y con poca frecuencia *torsades de pointes*. La administración conjunta de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

Pimozida: Si bien no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de la pimozida puede conllevar la prolongación del QT y unos pocos casos de *torsades de pointes*. La administración conjunta de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Quinidina: Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede producir la inhibición del metabolismo de la quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y con raros casos de Torsade de Pointes. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y en consecuencia muerte cardíaca súbita. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES).

El uso concomitante de los siguientes medicamentos conlleva a tomar precauciones y hacer ajustes de la dosis:

Efecto de otros medicamentos sobre el fluconazol

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de hidroclorotiazida en dosis múltiples a voluntarios sanos que recibieron fluconazol, incrementó las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería necesitar un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que reciben concomitantemente diuréticos, a pesar de lo cual se debe tener en cuenta.

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol con rifampicina produce una disminución del 25% de la AUC y disminuye en un 20% la vida media del fluconazol. En los pacientes que reciben concomitantemente rifampicina, se debe considerar un aumento en la dosis de fluconazol.

Efecto de fluconazol sobre otros medicamentos

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de CYP3A4. Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionaron arriba, existe el riesgo de que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 administrado conjuntamente con fluconazol. Por tanto, se deberá tener precaución

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

cuando se usan estas combinaciones y los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia. La enzima que inhibe el efecto del fluconazol persiste durante 4-5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol debido a la larga vida media del fluconazol (ver Contraindicaciones).

Alfentanil: En un estudio se observó una reducción de la depuración y el volumen de distribución así como la prolongación del $T_{½}$ del alfentanil luego del tratamiento concomitante con el fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de CYP3A4 causada por el fluconazol. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de alfentanil.

Amitriptilina, nortriptilina: El fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y la nortriptilina. La 5-nortriptilina y/o la S-amitriptilina se pueden medir al comienzo de la terapia combinada y después de una semana. Se deberá ajustar la dosificación de amitriptilina/nortriptilina si es necesario.

Anfotericina B: La administración concurrente de fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos arrojó los siguientes resultados: Un pequeño efecto antimicótico aditivo en la infección sistémica con *C. albicans*, ausencia de interacción en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con *A. fumigatus*. Se desconoce el significado clínico de los resultados obtenidos en estos estudios.

Anticoagulantes: En un estudio de interacción, el fluconazol incrementó el tiempo de protrombina (12%) luego de la administración de anticoagulantes warfarínicos en pacientes masculinos sanos. En la experiencia post comercialización, se han informado, como con otros azoles antifúngicos, eventos de sangrado (equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria, melena), asociados con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con warfarina. Se debe controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarina. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de warfarina.

Azitromicina: Un estudio abierto randomizado cruzado de tres vías en 18 pacientes sanos, evaluó el efecto de una dosis oral de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una dosis oral de 800 mg de fluconazol así como también los efectos de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo una interacción farmacocinética importante entre fluconazol y azitromicina.

Benzodiazepinas (de acción corta): Luego de la administración oral de midazolam, el fluconazol causó aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral de fluconazol que con fluconazol administrado por vía intravenosa. Si se necesita una terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que son tratados con fluconazol, se debe considerar disminuir la dosis de benzodiazepinas y se deben controlar apropiadamente a los pacientes.

El fluconazol aumenta el AUC del triazolam (dosis única) en aproximadamente 50%, la $C_{máx}$ en 20-32% y el T½ en 25-50 % debido a la inhibición del metabolismo del triazolam. Puede ser necesario hacer el ajuste de la dosificación de triazolam.

Carbamazepina: El fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento del 30% en la concentración sérica de la carbamazepina. Existe el riesgo de que sobrevenga

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

toxicidad de la carbamazepina. Se puede requerir ajustar la dosificación de la carbamazepina dependiendo de las mediciones de la concentración/efecto.

Bloqueadores de los canales del calcio: Ciertos antagonistas de los canales del calcio (nifedipina, isradipina, amlodipina verapamilo y felodipina) son metabolizados por el CYP3A4. El fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales del calcio. Se recomienda la vigilancia frecuente de los eventos adversos.

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg) la $C_{máx}$ y el AUC del celecoxib aumentaron 68% y 134%, respectivamente. Se puede necesitar la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración y el AUC de la ciclosporina. Esta combinación se puede usar reduciendo la dosificación de la ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Ciclofosfamida: La terapia combinada de ciclofosfamida y fluconazol da lugar a un aumento de las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica. La combinación se puede usar pero teniendo en cuenta el riesgo del aumento de las bilirrubinas séricas y la creatinina sérica.

Fentanyl: Se informó un caso mortal de una posible interacción fentanyl - fluconazol. El autor consideró que el paciente falleció por intoxicación con fentanyl. Además, en un estudio aleatorizado cruzado con doce voluntarios sanos se demostró que el fluconazol retrasó significativamente la eliminación del fentanyl. La concentración elevada de fentanyl puede conducir a depresión respiratoria.

Halofantrina: El fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA: El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta cuando el fluconazol se administra conjuntamente con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA metabolizados a través de CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como la fluvastatina. Si se necesita la terapia concomitante, el paciente se deberá someter a vigilancia para detectar síntomas de miopatía y rabdomiolisis y se deberá vigilar la quinasa de creatinina. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la quinasa de creatinina o se diagnostica o sospecha miopatía/rabdomiolisis.

Losartan: El fluconazol inhibe el metabolismo del losartán a su metabolito activo (E-31 74), el cual es responsable de la mayoría del antagonismo del receptor de angiotensina II que tiene lugar durante el tratamiento con losartan. Se debe vigilar continuamente la presión arterial del paciente.

Metadona: El fluconazol puede aumentar la concentración sérica de la metadona. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de metadona.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides: La $C_{máx}$ y el AUC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con fluconazol comparado con la

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la $C_{máx}$ y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró conjuntamente con ibuprofeno racémico (400 mg) comparado con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, el fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que son metabolizados por el CYP2C9 (ej., naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Se recomienda monitorear continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINEs. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de los AINEs.

Anticonceptivos orales: Dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado han sido llevados a cabo con dosis múltiples de fluconazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel hormonal en el estudio con fluconazol 50 mg, mientras que con una dosis de 200 mg diarios, las áreas bajo la curva de etinil estradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente.
Por lo tanto, fluconazol en dosis múltiples, en estas dosis, es improbable que produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Fenitoína: El fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la administración conjunta se deberá vigilar la concentración sérica de la fenitoína con el fin de evitar la toxicidad de la fenitoína.

Prednisona: Se produjo un informe de un caso que un paciente de transplante de hígado tratado con prednisona presentó una insuficiencia corticosuprarrenal aguda cuando se suspendió una terapia de tres meses con fluconazol. Es de suponer que la interrupción del fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4, lo cual conllevó a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona se deben vigilar estrechamente para detectar la insuficiencia corticosuprarrenal cuando se suspende el fluconazol.

Rifabutina: Se ha informado que existe una interacción cuando fluconazol se administra concomitantemente con rifabutina, llevando a niveles séricos aumentados de rifabutina. Han habido informes de uveitis en pacientes a los que se coadministró fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciben rifabutina y fluconazol concomitantemente deben ser controlados cuidadosamente.

Saquinavir: El fluconazol aumenta el AUC del saquinavir en aproximadamente 50%, la $C_{máx}$ en aproximadamente 55% y reduce la depuración del saquinavir en aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático del saquinavir por el CYP3A4 y la inhibición de la P-glucoproteína. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de saquinavir.

Sirolimus: El fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del sirolimus presumiblemente por la inhibición del metabolismo de sirolimus a través del CYP3A4 y la P-glucoproteína. Esta combinación se puede usar haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo del efecto/mediciones de la concentración.

Sulfonilureas: El fluconazol prolonga la vida media en plasma de las sulfonilureas orales administradas concomitantemente (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda la vigilancia frecuente de la glucemia y la reducción adecuada de la dosificación de la

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS

sulfonilurea durante la administración conjunta.

Tacrolimus: El fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas del tacrolimus administrado por vía oral hasta 5 veces debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimus se da por vía intravenosa. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosificación del tacrolimus administrado por vía oral dependiendo de la concentración del tacrolimus.

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

Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, el fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (ej., vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, la cual posiblemente se debe a un efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Vitamina A: Con base en un informe de caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido all-trans-retinoide (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, se presentaron efectos no deseados relacionados del SNC en forma de *pseudotumour cerebri*, el cual desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de efectos no deseados relacionados del SNC.

Zidovudina: El fluconazol aumenta la $C_{máx}$ y el AUC de la zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución aproximada de 45% de la depuración de la zidovudina oral. La vida media de la zidovudina también se prolongó en aproximadamente 128% luego de la terapia combinada con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados por el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Voriconazol (Inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante un día, después 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg el día 1 y después 200 mg cada 24 horas durante 4 días) en 6 sujetos sanos de sexo masculino provocó un aumento de la C y el AUC de voriconazol en un promedio de 57% (90% C1: 20%, 107%) y 79% (90% CI: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio clínico de seguimiento que incluyó 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción de la dosificación y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol no eliminó ni disminuyó este efecto. No se recomienda la administración concomitante de voriconazol y fluconazol a ninguna dosis.

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

Los médicos deben estar informados que estudios de interacción droga-droga con otros medicamentos no

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 55

han sido realizados, pero dichas interacciones pueden ocurrir.

Carcinogénesis
El fluconazol no mostró evidencia carcinogenética potencial en ratones y ratas tratados oralmente durante 24 meses, a dosis de 2,5; 5 ó 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces las dosis humanas recomendadas). Las ratas machos tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron un incremento de la incidencia de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis
El fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en las pruebas para mutagenicidad en 4 cepas de S. *typhimurium*, en el sistema linfoma L 5178Y del ratón. Estudios citogenéticos *in vivo* (células de médula ósea de murinos, siguiendo la administración oral de fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos al fluconazol a 1000 mcg/ml) no mostraron evidencias de mutaciones cromosómicas.

Alteración de la Fertilidad
El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas machos y hembras tratadas oralmente con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg, o con dosis parenterales de 5; 25 ó 75 mg/kg, aunque el comienzo de la parición fue ligeramente retardado a 20 mg/kg por vía oral. En un estudio intravenoso perinatal en ratas a 5; 20 y 40 mg/kg, fueron observados distocia y prolongación de la parición en unas pocas madres a 20 mg/kg (aproximadamente 5 a 15 veces la dosis humana recomendada) y 40 mg/kg, pero no a 5 mg/kg. Los disturbios en la parición fueron reflejados por un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y disminución de la supervivencia neonatal a estos niveles de dosis. Los efectos sobre la parición en las ratas son consistentes con las propiedades de depresión estrogénica específica de las especies producida por altas dosis de fluconazol. Este cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol. (Ver Propiedades Farmacodinámicas).

Uso en el Embarazo
Los datos de varios cientos de mujeres embarazadas tratadas con dosis <200 mg/día de fluconazol administrados en dosis única o en dosis repetidas en el primer trimestre no muestran efectos indeseables en el feto.
Han habido informes de anormalidades congénitas múltiples en niños cuyas madres estaban siendo tratadas durante 3 o más meses con un tratamiento con fluconazol a dosis altas (400 a 800 mg/día) para coccidioidomicosis. No es clara la relación entre la utilización de fluconazol y estos eventos. Han sido observados solamente en animales efectos adversos fetales con una dosificación asociada con toxicidad materna.
No se observaron efectos fetales a 5 ó 10 mg/kg; a dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis mayores se observaron aumentos en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación. A dosis desde 80 mg/kg (aproximadamente 20 a 60 veces la dosis recomendada en seres humanos) a 320 mg/kg, aumentó la embrioletalidad en ratas y las anormalidades fetales incluyeron malformación estructural de costillas, paladar hendido y osificación cráneo facial anormal. Estos efectos son consistentes con la inhibición de la síntesis de estrógeno en ratas y puede ser el resultado de efectos conocidos de niveles reducidos de estrógeno sobre el embarazo, la organogénesis y el nacimiento.
Algunos reportes de casos publicados describen un patrón distintivo y poco común de defectos congénitos entre los neonatos cuyas madres recibieron dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol durante la mayor parte o durante todo el primer trimestre del embarazo. Las características que se

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

observan en estos neonatos incluyen: braquicefalia, facies anormal, desarrollo anormal del cráneo, paladar hendido, encorvamiento de los fémures, costillas delgadas y huesos largos, artrogriposis, y enfermedad cardíaca congénita.
El uso de fluconazol durante el embarazo debe ser evitado, excepto en pacientes con infecciones fúngicas severas o que potencialmente amenacen la vida, en las cuales puede ser utilizado si el beneficio esperado prepondera sobre el posible riesgo para el feto.

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

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias
Al conducir vehículos u operar maquinarias se deberá tener en cuenta que ocasionalmente pueden sobrevenir mareos o convulsiones.

REACCIONES ADVERSAS
Fluconazol es en general bien tolerado.
Se han observado e informado los siguientes efectos no deseados durante el tratamiento con fluconazol con las siguientes frecuencias: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); infrecuente (≥1/1,000 a ≤1/100); raro (≥1/10,000 a ≤1/1,000); muy raro (≤1/10,000), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Raro	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Anafilaxia, angioedema
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raro	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalemia
Trastornos psiquiátricos	Infrecuente	Insomnio, somnolencia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Infrecuente	Convulsiones, mareo, parestesias, disgeusia
	Raro	Temblor
Trastornos del oído y el laberinto	Infrecuente	Vértigo
Trastornos cardiacos	Raro	*Torsades de pointes*, prolongación del QT
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito
	Infrecuente	Dispepsia, flatulencia, boca seca
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de la aminotransferasa de alanina, aumento de la aminotransferasa de aspartato, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Infrecuente	Colestasis, ictericia, aumento de las

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 57 MESA DE ENTRADAS

		bilirrubinas
	Raro	Toxicidad hepática, incluidos raros casos de muerte, insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
	Infrecuente	Prurito, urticaria, diaforesis, erupción medicamentosa
	Raro	Necrosis epidermolítica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso	Infrecuente	Mialgia
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Infrecuente	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre

Población pediátrica
El patrón y la incidencia de los eventos adversos y las anormalidades de laboratorio registradas durante los estudios clínicos en niños son comparables a los observados en adultos.

SOBREDOSIS
Se han producido informes de sobredosis con fluconazol acompañada de alucinaciones y comportamiento paranoide.
Ante una sobredosis, puede ser necesario el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavaje gástrico si corresponde).
TRIFLUCAN es excretado principalmente en la orina; una diuresis forzada probablemente provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en aproximadamente un 50%.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN y ALMACENAMIENTO
Mantener a temperatura inferior de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADA

TRIFLUCAN Cápsulas 50 mg - 100 mg: Se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 50, 100 y 500 cápsulas, siendo las últimas dos presentaciones para uso hospitalario.
TRIFLUCAN Cápsulas 150 mg: Se presenta en envases que contienen 1, 2, 4, 7, 14, 20, 50, 100 y 500 cápsulas, siendo las últimas dos presentaciones para uso hospitalario.
TRIFLUCAN Cápsulas 200 mg: Se presenta en envases que contienen 7, 10, 14, 20, 50, 100 y 500 cápsulas, siendo las últimas dos presentaciones para uso hospitalario.
TRIFLUCAN Solución para infusión intravenosa: Se presenta en frascos-ampolla que contienen 100 ml x 1, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo los últimos dos presentaciones para uso hospitalario.

TRIFLUCAN SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA Y CAPSULAS 200 mg.
Elaborado por PFIZER PGM - Francia.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.798

TRIFLUCAN CÁPSULAS 50 mg, 100 mg y 150 mg.
Elaborado por PFIZER LTDA. - Brasil.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.798

Importado por Pfizer S.R.L.
Virrey Loreto 2477, C1426DXS, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 21/Abril/2011

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.