



"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

6006

BUENOS AIRES, 15 OCT 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000658-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS INGENS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PERIPLUM / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 150 mg, autorizado por el Certificado Nº 44.553.

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

Que a fojas 112 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 Nº 425/10.

G



"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°

6006

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 76 a 111, desglosando de fojas 76 a 87, para la Especialidad Medicinal denominada PERIPLUM / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 150 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS INGENS S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.553 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente N° 1-0047-0000-000658-12-0

DISPOSICIÓN N°

nc

6006

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

A

Cx

Proyecto de Prospecto

**PERIPLUM  
FLUCONAZOL**

CAPSULAS

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

Cada cápsula contiene:

Fluconazol.....	150,00 mg
Celulosa microcristalina (Avicel pH 112) ...	110,00 mg
Estearato de magnesio.....	1,50 mg
Lauril sulfato de sodio 99%.....	2,60 mg
Croscarmelosa sódica.....	13,0 mg

**Código ATC:** J02AC**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antimicótico sistémico de amplio espectro.**PROPIEDADES:**

**Acción Farmacodinámica:** El Fluconazol es miembro de una nueva clase de agentes antifúngicos triazólicos, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides en los hongos. 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 en animales inmunocomprometidos; por *Cryptococcus neoformans*, incluyendo infecciones intracraneales; por *Microsporum spp.*; y por *Trichophyton spp.* El Fluconazol también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones por *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, incluyendo infecciones intracraneales; y por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

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 la mujer en edad fértil. El Fluconazol en dosis de 200 a 400 mg diarios, no poseen 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 50 mg de fluconazol, en dosis única o múltiple, no afecta el metabolismo de esta sustancia.

**Acción 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, los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) está 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

  
LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH GABILONDO  
FARMACÉUTICA M.N 14038

G

ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas post-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), del doble de la dosis usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estable en el segundo día. El volumen aparente de distribución 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 en la saliva y en el esputo son similares a los plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica los niveles de Fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 80% de los niveles plasmáticos correspondientes. En la piel, en el estrato córneo, epidermis-dermis, y sudor écrino, se alcanzan elevadas concentraciones de Fluconazol, acumulándose en el estrato córneo por encima de las concentraciones séricas. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de Fluconazol después de 12 días fue de 73  $\mu\text{g/g}$  y 7 días después de la cesación del tratamiento, la concentración del Fluconazol fue aún de 5,8  $\mu\text{g/g}$ . A una dosis de 150 mg una vez por semana, la concentración de Fluconazol en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4  $\mu\text{g/g}$  y 7 días después de la segunda dosis fue aún de 7,1  $\mu\text{g/g}$ . 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  $\mu\text{g/g}$  en uñas sanas y de 1,8  $\mu\text{g/g}$  en uñas enfermas; y el Fluconazol fue aún medible en las muestras de uñas de 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 de fluconazol 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 en una dosis diaria y de una vez por semana para otras indicaciones.

#### INDICACIONES:

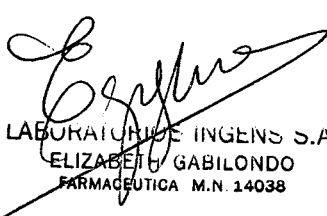
El tratamiento puede ser instituido antes que sean conocidos los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ser ajustada de acuerdo a los mismos.

**Periplum** está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades:

- Criptococosis, incluye la meningitis criptocóccica en infecciones en otros sitios (por ejemplo pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados los pacientes inmunocompetentes, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con trasplante de órganos o con otras causas de inmunosupresión.

**Periplum** puede ser usado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocóccica en los pacientes con SIDA.

- Candidiasis sistémica, incluso candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasiva, incluyendo infecciones del peritoneo, endocardio, ojo y aparato respiratorio y urinario. Pueden ser tratados con fluconazol pacientes con enfermedades malignas, internados en unidades de

  
 LABORATORIO DE INGENS S.A.  
 ELIZABETH GABILONDO  
 FARMACEUTICA M.N. 14038

cuidado intensivo o que reciben tratamiento citotóxico o terapia inmunosupresora, como también aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica.

- 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.

- Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; y profilaxis para reducir la

incidencia de candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios por año). Balanitis candidiásica.

- Prevención de la infección fúngica en pacientes con enfermedades malignas, quienes

están predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia e infecciones dérmicas por *Candida*.

- Dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea

unguium u onicomicosis e infecciones dérmicas por *Candida*.

- Micosis endémicas profundas, incluyendo coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis,

esporotricosis e histoplasmosis, en pacientes inmunocompetentes.

#### **DOSIFICACIÓN:**

La dosis diaria de Fluconazol debe 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 de dosis

múltiples deberían continuarse hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica ha desaparecido. Un período inadecuado de tratamiento puede llegar a una recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica, o candidiasis orofaríngea recurrente, por lo general requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.

#### **Adultos:**

- En el tratamiento de la meningitis criptocócica aguda se recomienda el primer día 400

mg y luego 200 mg una vez por día durante 10 a 12 semanas, luego de la negativización de cultivos. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero el de la meningitis criptocócica es generalmente de 6 a 8 semanas. Para la prevención de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después de haber recibido la terapia primaria. Periplum puede administrarse indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg.

- En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas la

LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH GABILONDO  
FARMACEUTICA M.N. 14028

dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido por 200 mg diarios. Según la respuesta clínica, esta dosis puede incrementarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente.

- En la candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 a 100 mg una vez por día,

durante 7 a 14 días. Si fuere necesario, el tratamiento puede prolongarse en pacientes con compromiso severo de la función inmunitaria. En la candidiasis atrófica (asociada con dentadura postizas), la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada simultáneamente con medidas antisépticas locales en la dentadura. En otras infecciones candidiásicas en mucosas (excepto candidiasis vaginal), como ser esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria y candidiasis mucocutánea, etc., la dosis habitual efectiva es de 50 mg diarios administrada durante 14 a 30 días. En la prevención de la recaída de Candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, **Periplum** puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.

- Para el tratamiento de la candidiasis vaginal debe administrarse 150 mg de **Periplum**


como dosis oral única. Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de **Periplum** 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* debería administrarse Fluconazol 150 mg como una dosis oral única.

- Prevención de la candidiasis: Se recomienda una dosis de 50 a 400 mg de fluconazol una

vez por día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones fúngicas. Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, 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 fluconazol debe comenzar muchos días antes del comienzo esperado de la neutropenia y debe ser continuado durante 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células por mm.

- 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 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 tercera dosis semanal de 300 mg, mientras que en otros pacientes una sola dosis única de 300-400 mg puede ser suficiente. Un régimen alternativo de dosificación es de 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 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 de 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.

  
 LABORATORIOS INGENS S.A.  
 ELIZABETH GABILONDO  
 FARMACEUTICA M.N. 14038

- Micosis endémicas profundas: pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg diarios de fluconazol hasta 2 años. La duración de la terapia debería ser individualizada, pero los rangos van de 11 a 24 meses con coccidioidomicosis, de 2 a 17 meses con paracoccidioidomicosis, de 1 a 16 meses con esporotricosis y de 3 a 17 meses para histoplasmosis.

**Niños:**

De manera similar a las infecciones en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica. En niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos. Fluconazol se administra como dosis única diaria.

- La dosis diaria recomendada de **Periplum** para candidiasis de mucosa es de 3 mg/kg/día.

Puede ser utilizada una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día para lograr niveles de estado estable más rápidamente.

- Para el tratamiento de las candidiasis sistémicas en infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad de la enfermedad.
- Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos

considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida (ver dosificación en adultos). Para niños con deterioro de la función renal la dosis diaria deberá ser reducida de acuerdo con las instrucciones dadas para los adultos, dependiendo del grado de insuficiencia renal.

**Niños menores de 4 semanas de edad:**

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida se deben utilizar las mismas dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 horas. Durante las semanas 2 a 4 de vida, se deben utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

**Ancianos:**

Si no existen evidencias de insuficiencia renal, se deben adoptar las dosis normales recomendadas. Para pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina menor o igual a 40 ml/min) el esquema de las dosis debe ajustarse como se describe a continuación:

**Dosificación en pacientes con deterioro de la función renal:**

Fluconazol se excreta principalmente por la orina como droga sin cambios. Para candidiasis vaginal no es necesario efectuar ningún ajuste en la terapia con dosis única a causa de deterioro de la función renal.

En pacientes con deterioro de la función renal que recibirán dosis múltiples de fluconazol, debe ser administrada una dosis inicial de carga de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debería estar basada en la tabla siguiente:

**Clearance de creatinina (ml/min)**

más de 40  
21 - 40

**Intervalo de administración**

24 horas (plan de dosificación normal)  
48 horas (o la mitad de la dosis diaria normal)

LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH GABILONDO  
FARMACEUTICA MIN 14008

10 - 20

72 horas (o un tercio de la dosis diaria normal)

Pacientes sometidos regularmente a diálisis renal.

Una dosis después de cada sesión de diálisis.

**CONTRAINDICACIONES:**

**Periplum** no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad a la droga o a los compuestos azólicos relacionados, o a cualquiera de los excipientes.

La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples de 400 mg por día o mayores basados en resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples. (ver Advertencias e Interacciones)

Se ha informado de eventos cardíacos incluyendo "trosade de pointes", en pacientes a los que se coadministró fluconazol y cisaprida, por lo que en estos casos deberán ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administre fluconazol conjuntamente con cisaprida (ver Interacciones).

La utilización de fluconazol en pacientes utilizando al mismo tiempo cisaprida, astemizol, rifabutina, tracolimus u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P-450 puede estar asociado con aumento en los niveles séricos de estos medicamentos. En la ausencia de información definitiva, debe tenerse precaución al coadministrar fluconazol. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente (ver Advertencias).

**PRECAUCIONES:**

**Generales** (ver Interacciones)

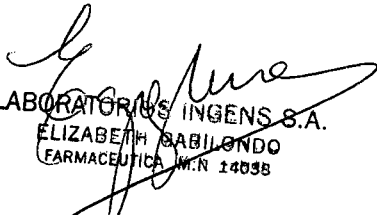
**Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la reproducción:**

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5, 5 o 10 mg/kg/día. Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron una incidencia aumentada de adenomas hepatocelulares. El fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en pruebas para mutagenicidad. Tampoco mostró evidencias de mutaciones cromosómicas.

El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas machos o hembras tratadas con dosis diarias orales o parenterales, aunque el comienzo del alumbramiento estuvo ligeramente demorado. Los efectos sobre el alumbramiento en ratas son compatibles con la propiedad de disminución de estrógeno especie - específica producida por altas dosis de fluconazol. Tal cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol.

**Teratogénesis:** No fueron informados efectos teratogénicos adversos sobre el feto de conejos, ni de ratones sometidos a estudio durante la organogénesis, sometidos a la administración de fluconazol por vía oral.

**Embarazo - Categoría C - Uso en el embarazo:** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Solamente en animales han sido observados efectos adversos fetales, con una dosificación asociada con toxicidad materna. Estos hallazgos no son considerados relevantes para fluconazol cuando se lo utiliza en dosis terapéuticas. El uso de **Periplum** durante el embarazo debe ser evitado excepto en pacientes con infecciones fúngicas severas o que potencialmente amenacen la vida en las

  
LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH BABILONDO  
FARMACEUTICA M.N. 14038



6006



cuales puede ser utilizado si el beneficio esperado prepondera sobre el posible riesgo para el feto.

**Uso durante la lactancia:** El Fluconazol se excreta en la leche materna en concentraciones similares al plasma, y por lo tanto, no se recomienda su administración a las madres durante el período de lactancia.

**Efectos sobre la capacidad para manejar y el uso de máquinas:** El uso de fluconazol no deteriora la habilidad de los enfermos para conducir automóviles o usar maquinarias.

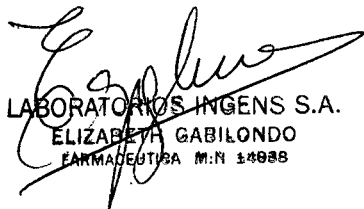
**ADVERTENCIAS:**

Fluconazol se ha asociado con raros casos de toxicidad hepática severa incluyendo casos fatales. En los casos de hepatotoxicidad asociada a fluconazol, no fue observada una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad del fluconazol generalmente ha desaparecido al discontinuar el tratamiento. Los pacientes que desarrollaron pruebas de función hepática anormal durante el tratamiento con fluconazol deben ser monitoreados para el desarrollo de una injuria hepática más severa. **Periplum** debe ser discontinuado si los signos y síntomas clínicos coincidentes con el desarrollo de una enfermedad hepática pueden ser atribuibles a fluconazol. Raramente los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con muchas drogas. Si se desarrollara rash cutáneo en pacientes tratados por una infección fúngica superficial atribuible al fluconazol, debe evitarse toda terapéutica posterior con este agente. Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollaron 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 Interacciones). Se ha informado de eventos cardíacos incluyendo "torsade de pointes" en pacientes a los que se administra conjuntamente fluconazol con cisaprida por lo que deberán ser controlados cuidadosamente (ver Contraindicaciones e Interacciones) En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxis.

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

**REACCIONES ADVERSAS:**

Los efectos adversos más comunes están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen: náuseas, dolor abdominal, diarrea, y flatulencia. Después de los síntomas gastrointestinales, el efecto adverso más común observado es el rash. La cefalea ha sido relacionada con el fluconazol. En algunos pacientes, en particular aquellos con severas enfermedades subyacentes como SIDA o cáncer, aparecieron cambios en los resultados de pruebas de función renal y hematológica, y anomalías hepáticas (ver Advertencias) durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparativos,

  
LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH GABILONDO  
FARMACEUTICA M:N 14888

G

pero su significado clínico y relación con el tratamiento es incierto. En condiciones donde la asociación causal con fluconazol es incierta han ocurrido desórdenes exfoliativos cutáneos (ver Advertencias), convulsiones, leucopenia incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia y alopecia.

Si se presenta rash en un paciente tratado por una infección fúngica superficial, que se considera debida al fluconazol, se debe discontinuar el tratamiento con este medicamento.

Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas presentaran rash, deben ser bien controlados y se debe discontinuar el fluconazol si se desarrollan lesiones bullosas o eritema multiforme.

**Para candidiasis vaginal en pacientes tratados con una única dosis:**

Durante estudios clínicos comparativos llevados a cabo en los Estados Unidos, 448 pacientes con candidiasis vaginal fueron tratados con una única dosis de 150 mg de fluconazol. La incidencia de los efectos colaterales posiblemente debidos al fluconazol fue de 26%. En 422 pacientes tratados con otros agentes similares, la incidencia fue de 16%. Los efectos adversos más comunes reportados en pacientes con vaginitis que recibieron una única dosis de 150 mg de fluconazol fueron: dolor de cabeza (13%), náuseas (7%), dolores abdominales (6%). Otros efectos adversos informados con una incidencia igual o mayor al 1% incluyeron diarrea (3%), dispepsia (1%), mareos (1%), alteración del gusto (1%). La mayoría de los efectos adversos informados fueron de severidad leve a moderada. Raramente han sido reportados angioedema y reacciones anafilácticas.

**Para otras infecciones en pacientes tratados con dosis múltiples:** 16% sobre 4000 pacientes tratados con fluconazol en ensayos clínicos de 7 días o más presentaron efectos adversos. El tratamiento fue discontinuado en 1,5% de los pacientes debido a anomalías en las pruebas de laboratorio.

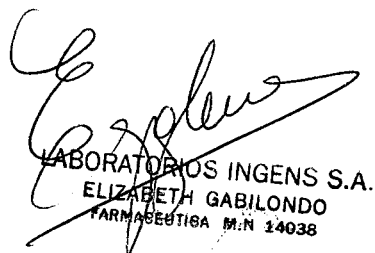
Fueron informados efectos clínicos adversos más frecuentemente en paciente infectados con HIV (21%) que en los no infectados (13%); sin embargo, los patrones de pacientes infectados y no infectados fueron similares en los dos grupos (1,5%).

Los siguientes efectos clínicos adversos relacionados con el tratamiento, ocurrieron a una incidencia de 1 % o mayor en 4.048 pacientes tratados en ensayos clínicos con fluconazol , durante 7 o más días: náuseas 3,7%; dolor de cabeza 1,9%; rash dérmico 1,8%; vómitos 1,7%; dolor abdominal 1,7%; y diarrea 1,5%.

Los siguientes efectos adversos ocurrieron bajo condiciones donde es probable una asociación causal:

**Hepatoiliar:** Han ocurrido raros casos de reacciones hepáticas severas durante el tratamiento con fluconazol (ver Advertencias). El espectro de estas reacciones hepáticas ha variado desde un leve y transitorio aumento de las transaminasas hasta a hepatitis clínica; colestasis y falla hepática fulminante, incluyendo casos fatales. Estos casos fatales se evidenciaron principalmente en pacientes en condiciones médicas subyacentes (Sida o cáncer) y a veces durante la administración de medicación concomitante. Han ocurrido reacciones hepáticas transitorias incluyendo hepatitis e ictericia entre pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. En estos casos la función del hígado se ha normalizado al discontinuar la administración de fluconazol.

En dos estudios comparados para evaluar la eficacia de fluconazol para la supresión de recidiva de meningitis criptocócica, fue observado un incremento



LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH GABILONDO  
FARMACEUTICA M:N 14038

estadísticamente significativo en los niveles de media AST (SGOT) desde un valor base de 30 UI/L hasta 41 UI/L en un ensayo y desde 34 UI/L hasta 66 UI/L en el otro. La cantidad promedio de la elevación de transaminasa sérica de más de 8 veces el límite superior del normal fue aproximadamente 1 % en pacientes tratados con fluconazol en ensayos clínicos. Estas elevaciones ocurrieron en pacientes bajo severas enfermedades subyacentes, principalmente Sida o cáncer, muchos de los cuales estaban recibiendo múltiple medicación concomitante, incluyendo muchos conocidos como hepatotóxicos. La incidencia de transaminasas séricas anormalmente elevadas, fue mayor en pacientes tratándose con fluconazol concomitantemente con uno o más de los siguientes medicamentos: rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico, o agentes hipoglucemiantes orales derivados de las sulfonilurea.

Inmunológico: en raros casos se ha informado anafilaxis.

Los siguientes efectos adversos han ocurrido en condiciones donde una asociación causal es incierta.

Sistema Nervioso Central: ataque.

Dermatológico: desórdenes cutáneos exfoliativos incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, alopecia.

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

Metabólico: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia.


**Reacciones adversas en niños:** En estudios clínicos Fase 2/3 realizados en los Estados Unidos y en Europa, sobre 577 pacientes de edades entre 1 día y 17 años fueron tratados con dosis de hasta 15 mg/kg/día de fluconazol por hasta 1.616 días. El 13% de los niños sometidos al estudio presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento. Los efectos más comúnmente informados fueron vómitos (5%), dolores abdominales (3%), náuseas (2%) y diarrea (2%). El tratamiento fue discontinuado en 2,3 % de los pacientes debido a efectos clínicos adversos y en 1,4 % de los pacientes debido a anomalías en las pruebas de laboratorio. La mayoría de las anomalías debidas al tratamiento, detectadas en las pruebas de laboratorio fueron, elevación de las transaminasas o fosfatasa alcalina.

#### INTERACCIONES:

**Anticoagulantes:** En un estudio de interacción en pacientes masculinos sanos, fluconazol incrementó el tiempo de protrombina luego de la administración de anticoagulantes warfarínicos. A pesar de que la magnitud del cambio fue pequeña (12%), se recomienda un cuidadoso monitoreo del tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

**Hipoglucémicos orales:** Los efectos del fluconazol sobre la farmacocinética de las sulfonilureas orales administradas junto con agentes hipoglucemiantes, fueron evaluadas junto con placebo en voluntarios sanos. El Fluconazol prolonga la vida media en plasma, de las sulfonilureas orales administradas en forma simultánea (clorpropamida, glibenclamida, gliburida, glipizida y tolbutamida). Fluconazol y las sulfonilureas orales pueden administrarse conjuntamente a pacientes diabéticos, pero la posibilidad de un episodio de hipoglucemia debe tenerse en cuenta.

**Hidroclorotiazida:** En un estudio de interacción farmacocinética, los voluntarios sanos que recibieron fluconazol, junto con hidroclorotiazida en dosis

  
 LABORATORIOS INGENS S.A.  
 ELIZABETH GABILONDO  
 FARMACÉUTICA M.N 14038

múltiples, incrementaron las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debiera motivar un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que lo reciben junto con diuréticos, a pesar de lo cual, se debe tener en cuenta.

**Warfarina:** La administración de fluconazol 200 mg por día, durante 14 días, junto con una dosis única de warfarina (15 mg), produjo un aumento significativo en la respuesta del tiempo de protrombina (área bajo la curva de tiempo de protrombina).

**Fenitoína:** La co-administración de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de ésta a un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar ambas drogas en conjunto, los niveles de fenitoína deben ser monitoreados y la dosis de fenitoína ajustada para mantener los niveles terapéuticos.

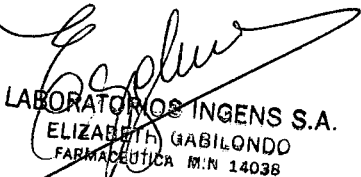
**Anticonceptivos orales:** Dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado fueron realizados con dosis múltiples de fluconazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel hormonal en el estudio con fluconazol 50 mg, mientras que con una dosis de 200 mg diarios, las áreas bajo la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

**Rifampicina:** La administración conjunta de fluconazol y rifampicina da como resultado una disminución del 25% en el área bajo la curva y en una vida media más corta (en un 20%) de fluconazol. En los pacientes que reciben en forma simultánea rifampicina, se debe considerar un aumento en la dosis de fluconazol.

**Ciclosporina:** En un estudio farmacocinético en pacientes con transplante renal, se encontró que 200 mg diarios de fluconazol incrementó lentamente las concentraciones de ciclosporina. Pero, en otro estudio, con dosis múltiples de 100 mg diarios, fluconazol no afectó los niveles de ciclosporina en los pacientes con transplante de médula ósea. Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que reciben fluconazol.

**Teofilina:** En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días produjo una disminución del 18% en el porcentaje de la tasa media de depuración de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad por ella, deben ser observados mientras estén recibiendo fluconazol, se les debe modificar apropiadamente la terapia si se presentan signos de toxicidad.

**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 de intervalo QTC. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol administrado en forma conjunta en dosis de 400 mg por día o mayores aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina. El uso combinado de fluconazol, a dosis de 400 mg o mayores, con terfenadina está contraindicado. (ver Contraindicaciones). La coadministración de fluconazol a dosis menores que 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente.



LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH GABILONDO  
FARMACÉUTICA M.N. 14038

**Cisaprida:** Se ha informado de eventos cardíacos en pacientes, incluyendo "torsade de pointes", a los que se les administró fluconazol y cisaprida, por lo tanto, en estos casos, deberán ser monitoreados cuidadosamente.

**Rifabutina:** Los pacientes que reciben conjuntamente rifabutina y fluconazol deben ser cuidadosamente controlados, ya que se ha informado que existe una interacción que lleva a niveles séricos aumentados de rifabutina. También se informaron casos de uveítis.

**Tacrolimus:** Los pacientes a los que se coadministra fluconazol y tacrolimus deben ser controlados cuidadosamente, ya que ha habido informes de neurotoxicidad.

**Zidovudina:** Dos estudios cinéticos dieron como resultado un incremento de los niveles de zidovudina, más probablemente causados por la disminución de la conversión de zidovudina en su mayor metabolito. Un estudio determinó los niveles de zidovudina en pacientes con SIDA antes y durante la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 15 días. Hubo un incremento significativo en el área bajo la curva (AUC 20%) de zidovudina. Un segundo estudio randomizado, de dos períodos, de dos tratamientos cruzados examinó los niveles de zidovudina infectados por HIV. En dos ocasiones, separados por 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada 8 horas con o sin fluconazol 400 mg/día durante 7 días. La AUC de zidovudina se incrementó significativamente (74%) durante la coadministración con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados para el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina.

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 trasplante de médula ósea, no ocurre ninguna alteración significativa en la absorción de fluconazol. Los médicos deben estar informados que estudios de interacción droga-droga con otros medicamentos no han sido realizados, pero dichas interacciones pueden ocurrir.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

Ante la eventualidad de una sobredosis, puede ser adecuado al tratamiento sintomático (con medidas de sostén y lavado gástrico si fuera necesario). El Fluconazol es excretado principalmente en la orina; una diuresis forzada tal vez provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma alrededor de un 50%.

Ante una eventual sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011-4-982-6666/2247

Hospital A. Posadas: 011-4-654-8858 ó 4-658-7777

#### **PRESENTACIONES:**

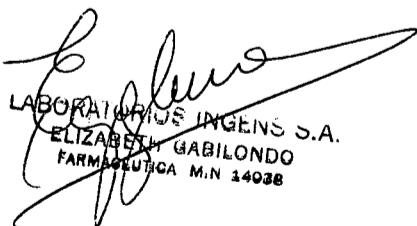
Cápsulas de 50 mg en envases de 10 cápsulas.

Cápsulas de 100 mg en envases de 10 cápsulas.

Cápsulas de 150 mg en envases de 1, 2, 4 y 8 cápsulas.

Cápsulas de 200 mg en envases de 2 y 10 cápsulas.

#### **CONSERVACION:**

  
 LABORATORIOS INGENS S.A.  
 ELIZABETH GABILONDO  
 FARMACÉUTICA M.N. 14038

600



Almacenar por debajo de 30 °C (entre 5 °C y 30°C), a humedad ambiente, y al abrigo de la luz.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – ANMAT  
Certificado N° 44553


Dirección Técnica: Pablo Kearney - Farmacéutico

**Laboratorio INGENS S.A.**

Fraga 1401 (1417) CABA Argentina – Tel.: 4554-0044

**Elaborado en:**

Escalada 133 CABA Argentina.

  
LABORATORIOS INGENS S.A.  
ELIZABETH GABILONDO  
FARMACEUTICA M.N 14038

G