República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1626-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-104087121-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-104087121-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHET S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL RICHET / FLUCONAZOL Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO, FLUCONAZOL 2 mg/ml; COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg; aprobada por Certificado Nº 44.234.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHET S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL RICHET / FLUCONAZOL Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO, FLUCONAZOL 2 mg/ml; COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.234, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-104087121-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.25 18:14:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 18:14:05 -03:00

LABORATORIOS RICHET S.A.

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00-54-11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX: 00-54 -11-4584-1593
E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires – Argentina

PROYECTO DE PROSPECTO

RICHET

FLUCONAZOL RICHET
FLUCONAZOL

Comprimidos
Inyectable I.V. (2 mg/ml)

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA:
Cada comprimido de 50 mg contiene:
Fluconazol.....50 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 23,5 mg, lactosa 70,5 mg, almidón glicolato de sodio 3 mg, estearato de magnesio 3 mg.

Cada comprimido de 100 mg contiene:
Fluconazol.....100 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 59 mg, lactosa 177 mg, almidón glicolato de sodio 7 mg, estearato de magnesio 7 mg.

Cada comprimido de 150 mg contiene:
Fluconazol.....150 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 72,5 mg, lactosa 217,5 mg, almidón glicolato de sodio 5 mg, estearato de magnesio 5 mg.

Cada comprimido de 200 mg contiene:
Fluconazol.....200 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 94 mg, lactosa 282 mg, almidón glicolato de sodio 12 mg, estearato de magnesio 12 mg.

Cada frasco ampolla de Fluconazol inyectable I.V. 2 mg/ml contiene:
Fluconazol.....50 mg
Excipientes: cloruro de sodio 225 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH=6, agua destilada c.s.p. 25 ml

Fluconazol.....100 mg
Excipientes: cloruro de sodio 450 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH=6, agua destilada c.s.p. 50 ml

Fluconazol.....200 mg
Excipientes: cloruro de sodio 900 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH=6, agua destilada c.s.p. 100 ml

ACCIÓN TERAPEÚTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico. Derivados triazólicos.
Código ATC: J02 AC01

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANGELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO

ORIGINAL

INDICACIONES:
Fluconazol está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas:

Fluconazol comprimidos está indicado en adultos para el tratamiento de:

• Meningitis criptocóccica
• Coccidioidomicosis
• Candidiasis invasiva
• Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica
• Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.

Fluconazol comprimidos está indicado en adultos para la profilaxis de:

• Recaídas de meningitis criptocóccica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
• Recaídas de candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes con infección por VIH quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
• Profilaxis de infecciones por Cándida en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre) (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

Fluconazol inyectable está indicado en adultos para el tratamiento de:

• Meningitis criptocóccica
• Coccidioidomicosis
• Candidiasis invasiva
• Candidiasis de las mucosas incluyendo las candidiasis orofaríngea y esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica
• Candidiasis oral atrófica crónica (asociada al uso de prótesis dentales) cuando la higiene dental o el tratamiento tópico sean insuficientes.
• Candidiasis vaginal, aguda o recurrente cuando la terapia local no sea apropiada.
• Balanitis por Cándida cuando la terapia local no sea apropiada.
• Dermatomicosis, incluidas las producidas por *Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Cándida* cuando la terapia sistémica esté indicada.
• Tratamiento de la infección por *Tinea unguinum (onicomicosis)* cuando los tratamientos de elección no se consideren apropiados.

Fluconazol inyectable está indicado en adultos para la profilaxis de:

• Recaídas de meningitis criptocóccica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
• Recaídas de candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes con infección por VIH quienes tienen gran riesgo de experimentar recaídas.
• Reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año).
• Profilaxis de infecciones por Cándida en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes receptores de un Trasplante Hematopoyético de Células Madre) (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

Fluconazol está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

Fluconazol se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocóccica y profilaxis de infecciones por Cándida en pacientes inmunocomprometidos. Fluconazol puede utilizarse como terapia de

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 13.264
GERENTE TECNICO

ORIGINAL

mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocóccica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias.

La terapia puede ser instaurada antes de conocerse los resultados de los cultivos y de las otras pruebas de laboratorio; sin embargo, una vez que los resultados estén disponibles, se debe ajustar la terapia antiinfecciosa de acuerdo a ellos.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales para el uso adecuado de los agentes antifúngicos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorios indiquen que la infección fúngica activa ha remitido. Un período de tratamiento inadecuado puede producir la recurrencia de la infección activa.

Adultos

Fluconazol comprimidos:

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Criptococosis	-Tratamiento de la meningitis criptocóccica	Dosis de carga: 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg una vez al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día.
	-Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg una vez al día	11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el 1er día Dosis posteriores: 400 mg una vez al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores:100 mg a 200 mg una vez al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos

HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264

ORIGINAL

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00-54-11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX: 00-54 -11-4584-1593
E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires – Argentina

	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores:100 mg a 200 mg una vez al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	- Candiduria	200 mg a 400 mg una vez al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo
	- Candidiasis atrófica crónica	50 mg una vez al día	14 días
	- Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg una vez al día	Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
Profilaxis de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda - Balanitis por *Cándida*	150 mg	Dosis única
	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año)	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento de 6 meses
Profilaxis de la infecciones por *Cándida* en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg una vez al día	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células/ mm^3

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO

ORIGINAL

Fluconazol inyectable:

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Criptococosis	-Tratamiento de la meningitis criptocóccica	Dosis de carga: 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg una vez al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día.
	-Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg una vez al día	11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el 1er día Dosis posteriores: 400 mg una vez al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores:100 mg a 200 mg una vez al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores:100 mg a 200 mg una vez al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	- Candiduria	200 mg a 400 mg una vez al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo
	- Candidiasis atrófica crónica	50 mg una vez al día	14 días

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.209.555

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00-54-11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX: 00-54 -11-4584-1593
E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires – Argentina

	- Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg una vez al día	Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
Profilaxis de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda - Balanitis por *Cándida*	150 mg	Dosis única
	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año)	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento de 6 meses
Dermatomicosis	- *Tinea pedis,* - *Tinea corporis,* - *Tinea cruris,* - Infecciones por *Candida*	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas. En caso de infección por *Tinea pedis* puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	- *Tinea versicolor*	300 mg a 400 mg una vez a la semana	1 a 3 semanas
		50 mg una vez al día	2 a 4 semanas
	- *Tinea unguium* (*onicomicosis*)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de las uñas de manos o pies puede requerir de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas

LABORATORIOS RICHET S.A.
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Profilaxis de la infecciones por *Cándida* en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg una vez al día	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células/ mm^3

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver "*Pacientes con insuficiencia renal*").

Pacientes con insuficiencia renal
Fluconazol se excreta predominantemente por la orina como principio activo inalterado.
No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a la población pediátrica) con insuficiencia de la función renal que reciban dosis múltiples de fluconazol, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis de carga inicial, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	**Porcentaje de dosis recomendada**
>50	100%
≤50 (sin hemodiálisis)	50%
Pacientes sometidos a hemodiálisis regularmente	100% después de cada hemodiálisis

Los pacientes sometidos a hemodiálisis deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis; en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con su aclaramiento de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática
Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

Población pediátrica

En la población pediátrica, no debe excederse una dosis máxima de 400 mg al día.

Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol se administra como una dosis única diaria.

Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en "*Pacientes con insuficiencia renal*". No se ha estudiado la farmacocinética de fluconazol en la población pediátrica con insuficiencia renal (ver la información debajo sobre los neonatos a término quienes a menudo padecen una inmadurez renal)

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

ORIGINAL

Lactantes y niños (de 28 días a 11 años)

Indicación	Posología	Recomendaciones
- Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Siguientes dosis: 3 mg/kg una vez al día	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente
- Candidiasis invasiva - Meningitis criptocóccica	Dosis: 6 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocóccica en niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
- Profilaxis de infecciones por Cándida en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida (ver posología en adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años):
Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cuál es la posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en población pediátrica. Los datos de seguridad disponibles para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección REACCIONES ADVERSAS. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

Neonatos a término (0 a 27 días)
Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término.

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Neonatos a término (0 a 14 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 72 horas.	No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas
Neonatos a término (15 a 27 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas.	No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

Forma de administración

Fluconazol se puede administrar oralmente (comprimidos) o mediante perfusión intravenosa (solución para perfusión) dependiendo del estado clínico del paciente. No hay necesidad de cambiar la dosis al transferir al paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa.

La perfusión intravenosa se administra a una velocidad no superior a 10 ml/min. Fluconazol solución para perfusión está formulado en cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), cada 200 mg (frasco 100 ml) contiene 15 mmol de Na+ y de Cl-. Dado que fluconazol está disponible como solución diluida de cloruro sódico, los pacientes que precisen una restricción de sodio o de fluidos, se debe tener en cuenta la velocidad de administración de fluidos.

HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO

ORIGINAL

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y la concentración más adecuada según la edad, el peso y la dosis. La formulación en comprimidos no está adaptada para su uso en bebés ni en niños pequeños. Están disponibles formulaciones líquidas orales de fluconazol que son más adecuadas en esta población.

Los comprimidos deben tragarse enteros con independencia de la ingesta de alimentos.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hipersensibilidad a otros compuestos azílicos.
Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento con dosis múltiples de 400 mg o superiores de fluconazol al día, en base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples. Está contraindicada la coadministración de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban fluconazol (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:
Existen riesgos de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400-800 mg/día.

Asociación entre el uso de Fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo:
En Europa se realizó un estudio de cohortes, basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar la relación entre la administración de Fluconazol oral en embarazadas y el riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de Fluconazol en mujeres embarazadas se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo, comparado con mujeres no expuestas con azoles tópicos. En el caso de nacidos muertos, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de Fluconazol son clínica y estadísticamente significativos. También, estudios previos sobre la seguridad del Fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a altas dosis y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas.
El Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que el Fluconazol en altas dosis y/o regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD).

Fluconazol pasa a la leche materna alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única de 150 mg de fluconazol. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o después de una dosis elevada de fluconazol. Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de fluconazol por parte de la madre, así como cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a fluconazol o a la afección materna subyacente.

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD).

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - APOD.
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

ORIGINAL

Tinea capitis
Se ha estudiado fluconazol para el tratamiento de la Tinea capitis en niños. No ha demostrado superioridad respecto a griseofulvina y la tasa de éxito total fue inferior al 20%. Por lo tanto, Fluconazol no debe ser administrado para la infección por Tinea capitis.

Criptococosis
La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros lugares (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Micosis endémicas profundas
La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Sistema renal
Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal (ver sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia suprarrenal
Se sabe que ketoconazol provoca insuficiencia suprarrenal; esto también podría ser aplicable a fluconazol, aunque solo se ha observado en raras ocasiones. Para la insuficiencia suprarrenal relacionada con el tratamiento concomitante con prednisona ver sección INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Sistema hepatobiliar
Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad de fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave.
Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar a su médico.

Sistema cardiovascular
Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición directa de la corriente rectificadora de los canales de potasio (Ikr). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede ampliar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4.
Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de torsade de pointes en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y torsade de pointes.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con condiciones potencialmente arritmogénicas. La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que

ORIGINAL

prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP 3A4) está contraindicada (ver secciones CONTRAINDICACIONES e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Halofantrina
Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina (ver sección INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Reacciones Dermatológicas
Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con infección por VIH están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos medicamentos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este medicamento. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones vesiculares o eritema multiforme.

Hipersensibilidad
En casos raros, se ha notificado anafilaxia (ver sección CONTRAINDICACIONES).

Citocromo P450
Fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4.
Fluconazol también es un inhibidor potente del CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (ver sección INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Terfenadina
La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente (ver secciones CONTRAINDICACIONES e INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa.
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sodio
Las presentaciones en comprimidos contienen no más de 0,02 mmol (0.5 mg) de sodio por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Las presentaciones inyectables contienen 0,154 mmol (3,54 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre los que se incluye torsade de pointes en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver sección CONTRAINDICACIONES).

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardiacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio realizado con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado (ver sección CONTRAINDICACIONES). Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver sección CONTRAINDICACIONES).

Pimozida: Aunque no se han realizado estudios in vitro ni in vivo, la administración concomitante de fluconazol y pimozida puede dar lugar a una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver sección CONTRAINDICACIONES).

Quinidina: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con una prolongación del intervalo y casos raros de torsade de pointes. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver sección CONTRAINDICACIONES).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente muerte súbita cardiaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver sección CONTRAINDICACIONES).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos no está recomendado:

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente muerte cardiaca súbita. Esta combinación debe evitarse (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos debe usarse con precaución:

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANGELOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT
Página 85 de 322

ORIGINAL

Amiodarona: La administración concomitante de fluconazol y amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si el uso concomitante de fluconazol y amiodarona es necesario, en particular con dosis altas de fluconazol (800 mg).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar la dosis:

Efecto de otros medicamentos en fluconazol:

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del AUC y un 20% de acortamiento de la semivida de fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra fluconazol oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o en pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce afectación clínicamente significativa en la absorción de fluconazol.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de varias dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Con un efecto de dicha magnitud, no debería ser necesario modificar la pauta posológica de fluconazol en los sujetos que reciben diuréticos de forma concomitante.

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor moderado del citocromo P450 (CYP) isoenzimas 2C9 y 3A4. Fluconazol es además un inhibidor potente del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con alguno de los siguientes medicamentos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento (ver sección CONTRAINDICACIONES)

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/kg) en voluntarios sanos, el AUC10 de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4.
Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 5- nortriptilina y/o S-amitriptilina. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

Anfotericina B: La administración concomitante de fluconazol y Anfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por C. albicans, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por Cryptococcus neoformans, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por Aspergillus fumigatus. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia

ORIGINAL

gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico o derivados de la indandiona a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante warfarina.

Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentaron el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamazepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamazepina del 30% tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente en busca de acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.

Celecoxib: El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la Cmáx y el AUC de celecoxib en un 68% y un 134%, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener gran consideración del riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

Fentanilo: Se ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción del fentanilo y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo. Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (CK). El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS RICHET S.A.
M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
RNI 11.203.539

IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT
Página 89 de 322

ORIGINAL

debe interrumpirse si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiolisis.

Olaparib: Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, incrementan las concentraciones plasmáticas de olaparib; no se recomienda su uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg dos veces al día.

Immunosupresores (p. ej.: ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hay un incremento de 1,8 veces en al AUC de ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse, reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Everolimus: Aunque no se ha estudiado in vivo o in vitro, fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus debido, presumiblemente, a la inhibición del metabolismo de sirolimus vía CYP3A4 y glicoproteína-P. Puede utilizarse esta combinación siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Losartán: Fluconazol inhibe la conversión de losartán en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, que ocurre durante el tratamiento con losartán. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La Cmáx y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la Cmáx y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron un 15% y un 82% respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC24 de fenitoína del 75% y de la Cmín del 128%. Si se administran concomitantemente ambos medicamentos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TERRERO 1251/53/59 – TEL.: 00-54-11 4585-5555 (Líneas Rotativas) – FAX: 00-54 -11-4584-1593
E-mail: dirtec@richet.com – Cód. Postal: C1416BMC – Buenos Aires – Argentina

Prednisona: Se ha notificado un caso de un receptor de trasplante de hígado en tratamiento con prednisona que desarrolló una insuficiencia corticoadrenal aguda al suspender el tratamiento con fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses. Probablemente, la retirada de fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento en el metabolismo de la prednisona. Por tanto, los pacientes que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y fluconazol deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

Rifabutina: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutina, aumentando el AUC de rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutina.

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la Cmáx de saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol.
El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.

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

Vitamina A: Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración por vía oral de voriconazol(400 mg cada 12 horas durante 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol (400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la Cmáx y el AUC de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la Cmáx y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS RICHET S.A.
MARCELO D. LANCELOTTI
Farmacéutico
Apoderado Técnico
DNI 11.899.885

IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

Azitromicina: En un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1.200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados y fluconazol a dosis múltiples. Fluconazol a dosis de 50 mg no produjo efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de fluconazol, el AUC de etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de múltiples dosis de fluconazol a dichas dosis, afecte a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Ivacaftor: La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición en 1.9 veces a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1). Se recomienda una reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de fluconazol sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deber ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones (ver sección REACCIONES ADVERSAS) que pueden surgir mientras toman fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS:
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>1/10) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y erupción.

A continuación se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con fluconazol, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Sistema de clasificación por órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia	

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO

ORIGINAL

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto	Temblor	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardíacos			*Torsade de pointes* (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO), prolongación del intervalo QT	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca		
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa, aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa, aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre	Colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina	*Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular.*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Erupción medicamentosa*, urticaria, prurito, aumento en la sudoración	*Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia*	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

LABORATORIOS RICHET S.A.
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.803.839

ORIGINAL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre		

* incluida la erupción medicamentosa fija

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Richet: 0800-777-2924.
O puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14- alfa-metil esteroles se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Se ha demostrado que una dosis diaria de 50 mg de fluconazol, administrada durante un período máximo de hasta 28 días, no afecta a las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones ni las concentraciones de esteroides en mujeres en edad fértil. Una dosis diaria de 200 mg a 400 mg de fluconazol no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos ni sobre su respuesta a la estimulación con ACTH en voluntarios sanos varones.
Estudios de interacción con antipirina indican que fluconazol, a dosis únicas o múltiples de 50 mg, no afecta su metabolismo.

Sensibilidad in vitro
In vitro, fluconazol muestra actividad antifúngica frente a las especies de Cándida más comunes clínicamente (incluyendo C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis). C. glabrata muestra un amplio rango de sensibilidad mientras que C. krusei es resistente a fluconazol.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO FERNANDEZ LOUTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.201.638

ORIGINAL

Fluconazol también presenta actividad in vitro frente a Cryptococcus neoformans y Cryptococcus gattii así como mohos endémicos Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum y Paracoccidioides brasiliensis.

Relación farmacocinética/farmacodinámica
En estudios en animales, se ha observado una correlación entre los valores de CMI y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a Cándida spp. En estudios clínicos, existe una correlación casi 1:1 entre el AUC y la dosis de fluconazol. Existe, incluso, una relación directa aunque imperfecta entre el AUC o la dosis y la respuesta clínica satisfactoria en el tratamiento de candidiasis oral y en menor medida de candidemia. Una cura similar es menos probable para infecciones cruzadas por cepas con una mayor CMI de fluconazol.

Mecanismo de resistencia
Cándida spp ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para fluconazol, lo que impacta negativamente en la eficacia clínica e in vivo.

Se han comunicado casos de sobreinfección con especies de Cándida diferentes de C. albicans, que con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, Cándida krusei). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (según EUCAST)
Basándose en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), en la sensibilidad in vitro y en la respuesta clínica (EUCAST-AFST) (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana - subcomité de pruebas de sensibilidad a antifúngicos), se han determinado los puntos de corte de fluconazol para diferentes especies de Cándida (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol (2007) - versión 2). Se han dividido en puntos de corte no relacionados con especies, que han sido determinados principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CMI en especies específicas y puntos de corte relacionados con especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con las infecciones en humanos. Estos puntos de corte aparecen en la siguiente tabla:

Fluconazol comprimidos:

Antifúngicos	**Puntos de corte relacionados con especies (S</R>)**					**Puntos de corte no relacionados con especies A S</R>**
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

Fluconazol inyectable:

Antifúngicos	**Puntos de corte relacionados con especies (S≤/R>[mg/L])**						**Puntos de corte no relacionados con especiesA (S≤/R>[mg/L])**
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	Candida guilliermondii	
Fluconazol	2/4	0,002/32	--	2/4	2/4	IE	2/4

S = Sensible, R = Resistente

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.293.539

ORIGINAL

A = Puntos de corte no relacionados con especies que se han determinado principalmente en base a los datos PK/PD y son independientes de la distribución de CMI de especies específicas.
Son de utilización para aquellos organismos que no tienen puntos de corte específicos.
-- = No se recomienda la prueba de sensibilidad ya que las especies son un objetivo pobre para la terapia con este medicamento.
IE = No hay suficiente evidencia de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para la terapia con el medicamento. El valor de los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) para esta especie es en general superior al de C. albicans.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:
Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras su administración oral o intravenosa.

Absorción

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas post dosis.
Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 o 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

El volumen aparente de distribución se aproxima al total del agua corporal. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%).

La penetración de fluconazol en todos los líquidos corporales estudiados es alta. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica, la concentración de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente el 80% de la plasmática.

Se alcanzan elevadas concentraciones de fluconazol, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrino. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 días tras la segunda dosis aún era de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas tras cuatro meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05 µg/g en uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo o Biotransformación

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina. Fluconazol es un inhibidor moderado de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver sección INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Fluconazol es además un potente inhibidor del isoenzima CYP2C19.

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539

ORIGINAL

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática de fluconazol es aproximadamente 30 horas. Su eliminación es preferentemente renal, apareciendo en la orina el 80% de la dosis sin modificar. El aclaramiento de fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y de una dosis diaria o una dosis semanal en el tratamiento del resto de las indicaciones.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave (GFR< 20 ml/min) la semivida aumentó de 30 a 98 horas. Consecuentemente, la reducción de la dosis es necesaria. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor extensión por diálisis peritoneal. Después de una sesión de hemodiálisis de 3 horas, alrededor del 50% se elimina desde la sangre.

Farmacocinética durante la lactancia
En un estudio de farmacocinética realizado en diez mujeres lactantes, quienes habían interrumpido temporal o definitivamente la lactancia, se evaluaron las concentraciones de fluconazol en plasma y leche materna durante las 48 horas posteriores a una única dosis de 150 mg de fluconazol. Se detectó fluconazol en leche materna en una concentración media de aproximadamente un 98% de la encontrada en el plasma materno. La concentración media máxima en leche materna fue de 2,61 mg/L a las 5,2 horas tras la administración de la dosis. La dosis diaria estimada de fluconazol para lactantes a través de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche materna de 150 ml/kg/día) basada en la concentración media máxima en leche materna es de 0,39 mg/kg/día, la cual representa aproximadamente el 40% de la dosis neonatal recomendada (<2 semanas de vida) o el 13% de la dosis recomendada para lactantes en caso de candidiasis de las mucosas.

Farmacocinética en población pediátrica
Los datos farmacocinéticos se evaluaron en 113 pacientes pediátricos de 5 estudios; 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiple y un estudio en neonatos prematuros. Los datos de uno de los estudios no pudieron ser interpretados debido a los cambios en la formulación durante dicho estudio. Se dispone de datos adicionales de un estudio de uso compasivo.

Tras la administración de 2 a 8 mg/kg de fluconazol a niños con edades comprendidas entre 9 meses y 15 años, el AUC para 1 mg/kg de dosis fue de aproximadamente 38 µg·h/ml. Tras la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación plasmática de fluconazol varió entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue aproximadamente 880 ml/kg. Tras una dosis única se observó una vida media de eliminación plasmática de fluconazol más larga, de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable a la vida media de eliminación plasmática de fluconazol después de una administración de una única dosis de 3 mg/kg por vía intravenosa a niños de edades comprendidas entre 11 días y 11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo de edad fue de 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en neonatos está limitada a estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La edad media a la primera dosis fue de 24 horas (rango 9 a 36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75 a 1,10 kg) en 12 neonatos pre término con una media de gestación aproximadamente de 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo; se administraron un máximo de 5 perfusiones intravenosas de fluconazol de 6 mg/kg cada 72 horas. La vida media (horas) fue 74 (rango 44 a 185) el primer día, y disminuyó con el tiempo hasta una media de 53 (rango 30 a 131) el día 7 y 47 (27 a 68) el día 13. El área bajo la curva

IF-2019-104633783-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
22
IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT
Página 105 de 322

ORIGINAL

(microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173 a 385) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 490 (rango 292 a 734) el día 7 y disminuyó hasta una media de 360 (rango 167 a 566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1.183 (rango 1.070 a 1.470) el primer día y se incrementó con el tiempo hasta una media de 1.184 (rango 510 a 2.130) el día 7 y hasta 1.328 (rango 1.040 a 1.680) el día 13.

Farmacocinética en pacientes de edad avanzada
Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos con 65 años de edad o mayores que recibieron una única dosis oral de 50 mg de fluconazol. 10 de estos pacientes recibieron concomitantemente diuréticos. La Cmáx fue de 1,54 µg/ml y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. El AUC medio fue de 76,4 ± 20,3 µg.h/ml y la semivida media terminal fue de 46,2 horas. Estos datos farmacocinéticos son mayores que los valores análogos descritos para voluntarios varones jóvenes y sanos. El uso concomitante de diuréticos no alteró significativamente el AUC ni la Cmáx. Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de fármaco inalterado recogido en orina (0-24 h, 22%) y el aclaramiento renal estimado de fluconazol (0,124 ml/min/kg) en ancianos fue, en general, menor que en voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición en pacientes de edad avanzada parece estar relacionada con la reducción de la función renal característica de este grupo.

Datos preclínicos sobre seguridad
Únicamente se observaron efectos tóxicos en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Carcinogénesis
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 (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día presentaron una incidencia elevada de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis
Fluconazol, con o sin activación metabólica, dio negativo en el test de mutagenicidad en 4 cepas de Salmonella typhimurium, y en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Estudios citogenéticos in vivo (células de medula ósea murinas, tras la administración oral de fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a dosis de 1000 µg/ml) no demostraron evidencia de aberraciones cromosómicas.

Toxicidad reproductiva

Fluconazol no alteró la fertilidad de ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg/kg o tratadas por vía parenteral con dosis de 5, 25 o 75 mg/kg.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 o 10 mg/kg; se observó un incremento en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación a las dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis superiores. A las dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg se incrementó la embrioletalidad en ratas y las anormalidades fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación cráneo-facial anormal.

El comienzo del parto se retrasó ligeramente a dosis orales de 20 mg/kg y se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras a dosis intravenosas de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron en un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en ratas son consistentes con la propiedad específica de la especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264

ORIGINAL

SOBREDOSIS:
Se han notificado casos de sobredosis con fluconazol, así como alucinaciones y comportamiento paranoide de forma concomitante.
En caso de sobredosis puede ser adecuado un tratamiento sintomático, con mantenimiento de las constantes vitales y lavado gástrico si es necesario.
Fluconazol se elimina en gran parte por la orina; por ello, la diuresis forzada incrementará, muy probablemente, la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.
"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital Nacional de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160
Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES:
Fluconazol Richet comprimidos:
Envases conteniendo 3, 7, 9, 10, 15, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos de 50 mg, 100 mg y 200 mg, respectivamente, siendo los tres últimos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
Envases conteniendo 1, 2, 4, 8 y 50 comprimidos de 150 mg, siendo el último para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Fluconazol Richet inyectable 2 mg/ml:
Envases conteniendo 1, 4, 50 y 100 frascos ampollas de 25 ml, 50 ml y 100 ml, los dos últimos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente menor 30ºC y protegido de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 44.234

Información a profesionales y usuarios: 0800-777-2924

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por ANMAT:

Director técnico: HORACIO R. LANCELLOTTI – Farmacéutico

RICHET
LABORATORIOS RICHET S.A.
Terrero 1251/53-59 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1416BMC
Teléfono: 5129-5555 – Fax: 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com

LABORATORIOS RICHET S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-112019332-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 20 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-104087121- RICHET - Prospectos - Certificado N44234

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 47 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.20 11:22:55 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.20 11:22:47 -03:00