



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-12797188-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-12797188-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MUTUM / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; y INYECTABLE / FLUCONAZOL 50 mg / 25 ml, 100 mg / 50 ml, 200 mg / 100 ml y 400 mg / 200 ml; aprobada por Certificado N° 38.899.

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 N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación y Gestión del 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 MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MUTUM / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; y INYECTABLE/ FLUCONAZOL 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml y 400 mg/200 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-18982634-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-18982619-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.899, 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 e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-12797188-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

MUTUM[®]
FLUCONAZOL

Comprimidos 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg

Vía oral

Inyectable 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml y 400 mg/200 ml

Vía intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de 50 mg, contiene:

Fluconazol	50 mg
Cellactose	67 mg
Almidón pregelatinizado	60,75 mg
Croscarmelosa sódica	7 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Cada comprimido de 100 mg, contiene:

Fluconazol	100 mg
Cellactose	217,50 mg
Almidón pregelatinizado	38 mg
Croscarmelosa sódica	14 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Estearato de magnesio	8 mg

Cada comprimido de 150 mg, contiene:

Fluconazol	150 mg
Cellactose	326,25 mg
Almidón pregelatinizado	57 mg
Croscarmelosa sódica	21 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,75 mg
Estearato de magnesio	12 mg

Cada comprimido de 200 mg, contiene:

Fluconazol	200 mg
Cellactose	435 mg
Almidón pregelatinizado	76 mg
Croscarmelosa sódica	28 mg
Dióxido de silicio coloidal	5 mg
Estearato de magnesio	16 mg

Cada frasco ampolla de 50 mg, contiene:

Fluconazol	50 mg
Cloruro de sodio	225 mg
Agua para inyectables c.s.p.	25 ml

Cada frasco ampolla de 100 mg, contiene:

Fluconazol	100 mg
Cloruro de sodio	450 mg
Agua para inyectables c.s.p.	50 ml

Cada frasco ampolla de 200 mg, contiene:

Fluconazol	200 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Agua para inyectables c.s.p.	100 ml

Cada frasco ampolla de 400 mg, contiene:

Fluconazol	400 mg
Cloruro de sodio	1800 mg
Agua para inyectables c.s.p.	200 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antimicótico de uso sistémico. Derivado triazólico.

Clasificación ATC: J02AC01

INDICACIONES:

Fluconazol está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica
- Coccidioidomicosis.

- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de las mucosas incluyendo 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 el tratamiento local no sea adecuado.
- Balanitis por *Candida*, cuando el tratamiento local no sea adecuado.
- Dermatomicosis incluidas las producidas por *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* e infecciones dérmicas por *Candida* cuando esté indicado el tratamiento sistémico.
- Tratamiento de la infección por *Tinea unguinum* (onicomicosis) cuando el uso de otros agentes antifúngicos no se considere adecuado.

Fluconazol está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaídas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recidivas.
- Recaída de candidiasis orofaríngea y/o esofágica en pacientes infectados por VIH que se encuentran en alto de riesgo de experimentar una recaída.
- Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios en un año).
- Profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o pacientes que han recibido un Trasplante Hematopoyético de Células Madre).

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

- El tratamiento de candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes inmunodeprimidos.
- El tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas de la meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencia.

Puede instaurarse el tratamiento antes de conocer el resultado de los cultivos y otros estudios de laboratorio; no obstante, una vez que se disponga de los resultados debe ajustarse el tratamiento de acuerdo a ellos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Fluconazol es un agente antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la desmetilación de 14 alfa-lanosterol mediada por el citocromo P-450, un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides se correlaciona con la pérdida consecuente de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la acción antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado tener mayor selectividad por las enzimas del citocromo P-450 fúngicas que por las enzimas de los sistemas citocromo 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.

Susceptibilidad *in vitro*:

Fluconazol muestra actividad antifúngica *in vitro* frente a la mayoría de las especies de *Candida* más comunes clínicamente (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra una sensibilidad reducida a fluconazol, mientras que *C. krusei* y *C. auris* son resistentes a fluconazol. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) y el punto de corte epidemiológico (ECOFF por sus siglas en inglés) de fluconazol para *C. guilliermondii* son más altos que para *C. albicans*.

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

En estudios con animales, se ha observado una correlación entre los valores de CIM y la eficacia frente a micosis experimentales debidas a *Candida* spp. En estudios clínicos, existe una relación casi lineal 1:1 entre el AUC y

la dosis de fluconazol. También existe una relación directa, aunque imperfecta entre el AUC o la dosis y la respuesta clínica satisfactoria en el tratamiento de la candidiasis oral y, en menor medida, al tratamiento de la candidemia. Del mismo modo, la curación es menos probable en las infecciones causadas por cepas con una mayor CIM de fluconazol.

Mecanismo de resistencia:

Las especies de *Candida* han desarrollado una serie de mecanismos de resistencia a los agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de estos mecanismos de resistencia, tienen una alta concentración inhibitoria mínima (CIM) para fluconazol, lo que repercute negativamente en la eficacia clínica e *in vivo*.

En especies de *Candida* generalmente sensibles, el mecanismo de desarrollo de resistencia más frecuente implica a las enzimas diana de los azoles, que son responsables de la biosíntesis del ergosterol. La resistencia puede ser causada por una mutación, un aumento de la producción de una enzima, los mecanismos de salida del fármaco o el desarrollo de vías compensatorias.

Se han notificado casos de sobreinfección con especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, que a menudo tienen una sensibilidad reducida (*C. glabrata*) o resistencia a fluconazol (por ejemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Tales infecciones pueden necesitar un tratamiento antifúngico alternativo. Los mecanismos de resistencia no se han aclarado completamente en algunas especies de *Candida* intrínsecamente resistentes (*C. krusei*) o emergentes (*C. auris*).

Puntos de corte (de acuerdo con EUCAST):

Basado en el análisis de los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), la susceptibilidad *in vitro* y la respuesta clínica, EUCAST-AFST (Comité Europeo de Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana - Subcomité de pruebas de sensibilidad antifúngica) ha determinado puntos de corte para fluconazol para las especies de *Candida* (Documentos justificativos EUCAST para fluconazol (2020) – versión 3; Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana, Tablas de puntos de corte para la interpretación de CIM para los antifúngicos, Versión 10.0, válidos desde 2020-02-04). 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 CIM 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:

Antifúngicos	Puntos de corte relacionados con especies em mg/ml (S ≤ / R >)						Puntos de corte no relacionados con especies ^A en mg/ml S ≤ /R >
	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensible; R = Resistente

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 CIM 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.

* = Toda la especie *C. glabrata* está en la categoría I. Las CIM frente a *C. glabrata* deben interpretarse como resistentes cuando están por encima de 16 mg/l. La categoría sensible (≤ 0.001 mg/l) es simplemente para evitar una clasificación errónea de cepas "I" como cepas "S".

I – Sensible, exposición aumentada: un microorganismo se clasifica como sensible, exposición aumentada cuando existe una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente se incrementa al ajustar la pauta posológica o por su concentración en el lugar de infección

Farmacocinética:

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:

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. Fluconazol es además un potente inhibidor del isoenzima CYP2C19.

Eliminación:

La vida media 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 vida media 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 20 ml/min) la vida media aumentó de 30 a 98 horas. En consecuencia, es necesario reducir la dosis. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor medida por diálisis peritoneal. Después de tres horas de sesión de hemodiálisis de 3 horas, aproximadamente el 50% de fluconazol se elimina de la sangre.

Lactancia:

En un estudio de farmacocinética realizado en 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 la 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.

Pacientes pediátricos:

Tras la administración de 2–8 mg/kg de fluconazol a niños de edades entre 9 meses y 15 años, el AUC para 1 mg/kg de dosis fue de aproximadamente 38 µg·h/ml. La vida media de eliminación plasmática varía entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue de aproximadamente 880 ml/kg después de dosis múltiples. Después de una dosis única se encontró un mayor vida media de eliminación plasmática de fluconazol de aproximadamente 24 horas. Esto es comparable con la vida media de eliminación plasmática de fluconazol tras una única administración 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 fue de unos 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en recién nacidos se limita a los estudios de farmacocinética en recién nacidos prematuros. La edad media al recibir la primera dosis fue de 24 horas (rango 9-36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango 0,75-1,10 kg) en recién nacidos prematuros de edad de gestación promedio de alrededor de 28 semanas. Se administraron un máximo de cinco dosis de 6 mg/kg de fluconazol por infusión intravenosa cada 72 horas. La vida media (horas) fue de 74 (rango 44-185) en el día 1,

disminuyendo con el tiempo a un valor medio de 53 (rango 30-131) en el día 7 y 47 (rango 27-68) el día 13. El área bajo la curva ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) fue de 271 (rango 173-385) el día 1 y aumentó con una media de 490 (rango de 292 a 734) el día 7 y disminuyó con una media de 360 (rango 167 - 566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1.183 (rango 1.070-1.470) el día 1 y aumentado con el tiempo hasta un valor medio de 1.184 (intervalo 510-2.130) el día 7 y 1.328 (intervalo 1.040-1-680) el día 13.

Pacientes de edad avanzada:

En un estudio farmacocinético en sujetos de 65 años de edad o mayores que recibieron una sola dosis de 50 mg por vía oral de fluconazol (algunos de estos pacientes fueron tratados con diuréticos de forma concomitante), la C_{max} fue de 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$, alcanzándose 1,3 horas después de la administración de la dosis. El AUC medio fue de $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, y la vida media terminal fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos comunicados en varones jóvenes. La coadministración de diuréticos no altera significativamente el AUC o C_{max} . Además, el aclaramiento de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de medicamento recuperado inalterado en orina (0-24 h, 22%) y las estimaciones de aclaramiento renal de fluconazol (0,124 $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$) en ancianos fueron en general inferiores a los de los voluntarios más jóvenes. Por tanto, la alteración en la biodisponibilidad de fluconazol en ancianos parece estar relacionada con las características de reducción de función renal de este grupo.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios preclínicos se observaron efectos únicamente con exposiciones consideradas excesivas frente a la exposición en humanos, lo que tiene poca relevancia para el uso clínico.

Carcinogénesis:

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos.

Ratas macho tratadas con 5 y 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ 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 médula

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 macho o hembra 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 y 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 embriofetalidad en ratas y las anormalidades fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación craneofacial 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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

La dosis diaria de fluconazol dependerá de la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples se deberá continuar hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica ha remitido. Un periodo de tratamiento inadecuado puede provocar recurrencia de la infección activa.

Adultos:

Indicaciones		Posología	Duración del tratamiento
Criptococosis	Tratamiento de la	Dosis de carga: 400	Habitualmente 6 a 8

	meningitis criptocócica	mg el día 1 Dosis posteriores: 200 a 400 mg una vez al día	semanas. En infecciones con riesgo de vida, la dosis puede ser aumentada a 800 mg/día
	Tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas de criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinidamente con una dosis de 200 mg/día
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg una vez al día	11 a 24 meses o más dependiendo del paciente. Puede considerarse una dosis diaria de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el día 1 Dosis posteriores: 400 mg una vez al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para candidemia es de 2 semanas después del primer cultivo negativo de sangre y desaparición de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 a 400 mg el día 1 Dosis posteriores: 100 a 200 mg una vez al día	7 a 21 días (hasta que remita la candidiasis orofaríngea). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	Candidiasis esofágica	Dosis de carga: 200 a 400 mg el día 1 Dosis posteriores: 100 a 200 mg una vez al día	14 a 30 días (hasta que remita la candidiasis esofágica). En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede

			utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	Candiduria	200 a 400 mg una vez al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente comprometida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	Candidiasis atrófica crónica	50 mg una vez al día	14 días
	Candidiasis mucocutánea crónica	50 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
Prevención de recaídas de candidiasis mucosa en pacientes infectados por VIH con alto riesgo de experimentar una recaída	Candidiasis orofaríngea	100 a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Duración indefinida en pacientes con supresión crónica del sistema inmune
	Candidiasis esofágica	100 a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Duración indefinida en pacientes con supresión crónica del sistema inmune
Candidiasis Genital	- Candidiasis vaginal aguda - Balanitis por <i>Candida</i>	150 mg	Dosis única
	Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios en un año)	150 mg cada tres días, hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de una dosis de mantenimiento semanal de 150 mg	Dosis de mantenimiento de 6 meses
Dermatomicosis	- <i>Tinea pedis</i> - <i>Tinea corporis</i> - <i>Tinea cruris</i> - Infecciones por <i>Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas <i>Tinea pedis</i> puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	<i>Tinea versicolor</i>	300 a 400 mg una vez a la semana	1 a 3 semanas
		50 mg una vez a día	2 a 4 semanas

	<i>Tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada). El sobrecrecimiento de las uñas de las manos o pies puede requerir de 3 a 6 mes y de 6 a 12 meses, respectivamente. No obstante, la velocidad de crecimiento puede variar mucho entre individuos y con la edad. Después de un Tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas
Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		200 a 400 mg una vez al día	El tratamiento debe comenzar varios días antes del inicio de la neutropenia y continuar durante 7 días después de la recuperación de la neutropenia hasta que el recuento de neutrófilos sea mayor de 1.000 células/mm ³

Posología en poblaciones especiales:

Personas de avanzada edad:

La dosis debe ser ajustada en función de la función renal

Pacientes con insuficiencia renal:

Fluconazol se excreta predominantemente por la orina como principio activo inalterado. El tratamiento con dosis únicas no necesita ajustes de dosis. En pacientes con función renal alterada (incluyendo niños) que hayan recibido tratamiento con dosis múltiples, se puede dar la dosis de carga inicial habitual, de 50 a 400 mg, de acuerdo a la indicación. Tras la

dosis de carga, la dosis diaria (según la indicación) será ajustada de acuerdo a la tabla siguiente:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100%
< 50 (sin hemodiálisis)	50%
Sometidos a hemodiálisis	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 la función hepática alterada.

Pacientes pediátricos:

En pacientes pediátricos no debe excederse una dosis diaria máxima de 400 mg.

Como en el caso de adultos con las mismas infecciones, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. Fluconazol se administra como dosis única diaria.

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, consultar dosis en “Pacientes con insuficiencia renal”. La farmacocinética de fluconazol no ha sido estudiada en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (para “Niños recién nacidos a término” que habitualmente presentan inmadurez renal primaria, ver más adelante).

Lactantes y niños (de 28 días a 11 años de edad):

Indicación	Posología	Recomendación
Candidiasis mucosa	Dosis de inicio: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg una vez al día	La dosis inicial debe ser utilizada el primer día para alcanzar los niveles del estado estacionario más rápidamente

Candidiasis invasiva Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
Tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas de meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencia	Dosis: 6 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida (ver posología en Adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el médico podría necesitar evaluar que posología (adultos o niños) es la más adecuada. Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento mayor para fluconazol que el observado en adultos. Una dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponde a una 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. Si se requiere el tratamiento de la candidiasis vaginal en adolescentes (de 12 a 17 años de edad), la posología debe ser la misma que en adultos.

Recién nacidos a término (0 a 27 días):

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Existen escasos datos farmacocinéticos que avalen la posología en recién nacidos a término.

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Recién nacidos a término (0 a 14 días)	Administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 72 horas	No se debe exceder una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas
Recién nacidos a término (15 a 27 días)	Administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas	No se debe exceder una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

Forma de administración:

Fluconazol debe administrarse por vía oral o por infusión intravenosa, la ruta dependerá del estado clínico del paciente. No es necesario cambiar la dosis diaria cuando se cambia de vía intravenosa a vía oral o viceversa.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y la concentración más adecuadas según la edad, el peso y la dosis. La formulación en comprimidos no está adaptada para su uso en bebés ni en niños pequeños.

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

La infusión intravenosa se administrará a una velocidad no superior a 10 ml/min. Fluconazol solución para infusión está formulado en cloruro de sodio 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 de sodio, los pacientes que precisen una restricción de sodio o de fluidos, se debe tener en cuenta la velocidad de administración de fluidos.

Para las instrucciones sobre el manejo de la solución, ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a fluconazol, a otros compuestos azólicos relacionados o a alguno de los excipientes.
- La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples de 400 mg al día o superiores, en base a los resultados de un estudio de interacción de dosis múltiple. La coadministración de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por la enzima CYP3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol.

ADVERTENCIAS:

Tinea capitis:

Fluconazol se ha estudiado para el tratamiento de la *Tinea capitis* en niños. Se ha demostrado que no es superior a la griseofulvina y la tasa global de

éxito fue de menos del 20%. Por tanto, fluconazol no debe ser utilizado para la infección por *Tinea capitis*.

Criptococosis:

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros sitios (por ejemplo, criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosificación.

Micosis endémicas profundas:

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de otros tipos de micosis endémicas, como paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosificación.

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 “interacciones”.

Alteraciones hepáticas:

Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave incluyendo casos mortales, principalmente en pacientes que sufrían problemas de salud graves 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 valores anormales en las pruebas hepáticas durante el tratamiento con fluconazol deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave. El paciente debe ser informado de los síntomas que sugieren un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náuseas persistentes, vómitos e ictericia). El tratamiento con fluconazol debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe consultar al médico.

Sistema cardiovascular:

Algunos azoles, incluyendo 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 (I_{kr}). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede potenciar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4.

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 prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP 3A4) está contraindicada.

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.

Reacciones dermatológicas:

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica, durante el tratamiento con fluconazol. Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Los pacientes con infección por VIH son más propensos a desarrollar 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 fármaco. 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 informado de la aparición de reacciones anafilácticas.

Citocromo P450:

Fluconazol es un inhibidor moderado del CYP2C9 y 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.

Terfenadina:

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente.

Candidiasis:

Los estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Éstas a menudo son resistentes de forma inherente (por ejemplo, *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una sensibilidad reducida a fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecciones pueden requerir un tratamiento antifúngico alternativo secundario al fracaso del tratamiento. Por tanto, se aconseja a los médicos prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de la resistencia en varias especies de *Candida* al fluconazol.

Excipientes:

Las cápsulas contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal:

Fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia hepática:

Fluconazol debe administrarse con precaución a pacientes con disfunción hepática.

Interacciones:

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

- 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.
- Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas 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. 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 podría disminuir el aclaramiento del astemizol. El consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol podría producir una prolongación del intervalo QT y a la aparición, en raras ocasiones, de *torsade de pointes*. La coadministración de fluconazol y astemizol está contraindicada.

- Pimozida: Aunque no se han realizado estudios *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida podría resultar en una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida podría dar lugar a una prolongación del intervalo QT y aparición, con escasa frecuencia, de “*torsade de pointes*”. La coadministración de fluconazol y pimozida está contraindicada.
- Quinidina: Aunque no se han realizado estudios *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 ha sido asociado con prolongación del intervalo QT y casos raros de *torsade de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada.
- Eritromicina: El empleo concomitante de fluconazol y eritromicina puede aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada.

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

- Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofrantrina debido al efector inhibidor sobre CYP3A4. El empleo concomitante de fluconazol y halofantrina puede potencialmente incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. Esta combinación debe evitarse.

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

- 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 reduce un 25% el AUC y un 20% la vida media de fluconazol. En pacientes que reciben rifampicina de forma concomitante, debe considerarse un aumento de la dosis de fluconazol.
- Alimentos y antiácidos: Cuando se administra fluconazol por vía oral juntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o en pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce deterioro clínicamente significativo en la absorción de fluconazol.
- Hidroclorotiazida: La coadministración de dosis múltiples de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol aumentó las concentraciones plasmáticas 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:

- Citocromo P450: 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 juntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con alguno de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga vida media de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento.
- Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, fluconazol podría aumentar los niveles plasmáticos de alcaloides de la vinca (ej. vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, posiblemente a causa del efecto inhibitorio de CYP3A4.
- Alfentanilo: El AUC₁₀ de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4 después de un tratamiento concomitante con fluconazol. Podría ser necesario un ajuste de dosis de alfentanilo.

- Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Las concentraciones de 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina se deberían controlar al inicio del tratamiento combinado y tras una semana de tratamiento concomitante. La dosis de amitriptilina/nortriptilina debe ser ajustada si fuera necesario.
- Amfotericina B: La administración concomitante de fluconazol y amfotericina B en animales generó un pequeño efecto antifúngico aditivo en infección sistémica con *C. albicans*, sin interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans* y antagonismo de ambos fármacos en infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. La trascendencia clínica de los resultados es desconocida.
- Anticoagulantes: Al igual que con otros antifúngicos azólicos, se han reportado episodios de sangrado (hematomas, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena), asociados a aumento 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 prolonga hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento concomitante con anticoagulantes tipo cumarínico o derivados de la indandiona y fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.
- Anticonceptivos orales: 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.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron en un 23% y 81%, respectivamente, al administrarse concomitantemente con fluconazol. De igual manera, la C_{max} y el AUC del isómero [S-(+)-ibuprofeno] farmacológicamente activo aumentó un 15% y 82% respectivamente, cuando se coadministró con fluconazol.
Aunque no ha sido específicamente estudiado, fluconazol puede aumentar, potencialmente, la exposición sistémica de otros AINEs que son metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, 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.

- Azitromicina: En un estudio con 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.
- Benzodiazepinas (de acción corta), por ejemplo, midazolam y triazolam: Tras la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales en 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 vida media 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 vida media 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.
- Bloqueantes de los canales de calcio: Algunos antagonistas de los canales de calcio, derivados de dihidropiridina (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino) son metabolizados por la isoenzima CYP3A4. Fluconazol puede aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización constante en caso de reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.
- Carbamazepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina y se ha observado un aumento del 30% de carbamazepina sérica. Existe, por lo tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Podría ser necesario un ajuste de dosis de carbamazepina, dependiendo de la concentración sérica y del efecto.
- Celecoxib: La $C_{\text{máx}}$ y AUC de celecoxib aumentaron 68% y 134%, respectivamente durante el tratamiento concomitante con fluconazol.

Podría ser necesario reducir a la mitad la dosis de celecoxib cuando se combine con fluconazol.

- Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol produce un aumento de la bilirrubina y creatinina séricas. Esta combinación se puede utilizar prestando gran atención al riesgo de aumento de la bilirrubina y creatinina séricas.
- Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante de fluconazol y fenitoína por vía intravenosa, produjeron un aumento del AUC₂₄ de fenitoína en un 75% y C_{min} en un 128%. En la coadministración, deben controlarse los niveles de séricos de fenitoína con el fin de evitar su toxicidad.
- Fentanilo: Se notificado un caso mortal por posible interacción entre fluconazol y fentanilo. Además, en un estudio con voluntarios sanos se demostró que fluconazol prolonga considerablemente la eliminación de fentanilo. La elevada concentración de fentanilo puede producir depresión respiratoria. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados debido al riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario ajustar la dosis de fentanilo.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta (dependiente de la dosis) cuando se administra concomitantemente fluconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por la isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por la isoenzima CYP2C9, como fluvastatina (disminución del metabolismo hepático de la estatina). Si fuera necesario un tratamiento concomitante, el paciente debe ser observado en busca de síntomas de miopatía y rabdomiólisis y se deben controlar los niveles de creatin-fosfoquinasa. Se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa si se observa un aumento marcado de creatin-fosfoquinasa o se diagnostica o se sospecha miopatía o rabdomiólisis. Pueden ser necesarias dosis más bajas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa según se indica en la información para prescribir de las estatinas.
- Ibrutinib: Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, aumentan las concentraciones plasmáticas de ibrutinib y pueden incrementar el riesgo de toxicidad. Si no se puede evitar la combinación, se debe reducir la dosis de ibrutinib a 280 mg una vez al día durante el uso concomitante del inhibidor y realizar una monitorización clínica del paciente.

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

Fluconazol aumenta considerablemente la concentración plasmática y 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 ser utilizada reduciendo la dosis de ciclosporina en función de la concentración plasmática de ciclosporina.

Aunque no se han realizado estudios *in vivo* o *in vitro*, fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de everolimus por inhibición de CYP3A4.

Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus, probablemente por la inhibición del metabolismo a través de CYP3A4 y P-glicoproteína. Esta combinación se podrá utilizar con un ajuste de dosis de sirolimus en base al efecto/concentración observados.

Fluconazol puede aumentar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado oralmente debido a la inhibición del metabolismo vía CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos apreciables cuando se administra tacrolimus por vía intravenosa. El aumento de los niveles de tacrolimus ha sido asociado a nefrotoxicidad. La dosis de tacrolimus administrada oralmente debe reducirse dependiendo de su concentración sérica.

- Ivacaftor: La administración concomitante de fluconazol 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). Es necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor (solo o combinado) según se indica en la información para prescribir de ivacaftor (solo o combinado).
- Losartán: Fluconazol inhibe a la conversión del losartán en su metabolito activo, responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II producido por el tratamiento losartán. Se debe monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.
- Lurasidona: Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, pueden incrementar la concentración plasmática de lurasidona. Si no se puede evitar su uso concomitante, reduzca la dosis de lurasidona como se indica en la información para prescribir de lurasidona.

- Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Podría ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.
- 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, se debe limitar la dosis de olaparib a 200 mg dos veces al día.
- 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 sérica de rifabutina, lo que conduce a un aumento de AUC de rifabutina de hasta un 80%. Se han notificado algunos casos de uveítis en pacientes tratados concomitantemente con fluconazol y rifabutina. En la terapia combinada, se deben tener presentes los síntomas de toxicidad por rifabutina.
- Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la C_{max} 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 vida media sérica de las sulfonilureas orales administradas concomitantemente (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda la monitorización frecuente de la glucemia y una reducción apropiada de la dosis de sulfonilureas durante la administración concomitante.
- Teofilina: La coadministración 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.

- Tofacitinib: La exposición a tofacitinib se incrementa cuando se administra de manera simultánea con medicamentos que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Por lo tanto, se recomienda la reducción de la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día cuando se combinen dichos medicamentos.
- Tolvaptan: Cuando tolvaptan, un sustrato del CYP3A4, se administran concomitante con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, se incrementa significativamente la exposición a tolvaptan (200% en AUC; 80% en C_{max}) con el riesgo de incremento significativo en las reacciones adversas, particularmente la diuresis, deshidratación y fallo renal agudo. En caso de uso concomitante, la dosis de tolvaptan debe ser reducida como se indica en la información de prescripción de tolvaptan y el paciente debe ser monitorizado frecuentemente por cualquier reacción adversa asociada con tolvaptan.
- Vitamina A: Se ha notificado un caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido trans-retinoico (una forma ácida de vitamina A) y fluconazol, que desarrolló reacciones adversas asociadas al sistema nervioso central que se manifestaron como pseudotumor cerebral que desapareció tras la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación puede ser utilizada, pero habrá que tener presente la incidencia de reacciones adversas asociadas al sistema nervioso central.
- Voriconazol: (Inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) La coadministración de voriconazol y fluconazol por vía oral a sujetos sanos tuvo como resultado un aumento medio en la C_{max} y el AUC_{τ} de voriconazol de 57% (IC 90%: 20%, 107%) y el 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. No ha sido establecida la reducción de la dosis y/o la frecuencia de administración de voriconazol y fluconazol para que no aparezca este efecto. Se recomienda monitorizar los efectos adversos asociados a voriconazol si se utiliza de forma secuencial después de fluconazol.
- Zidovudina: Fluconazol aumenta C_{max} y AUC de zidovudina un 84% y 74% respectivamente, debido a una reducción del aclaramiento de zidovudina por vía oral de aproximadamente un 45%. Por otra parte, la

vida media de zidovudina se prolongó aproximadamente un 128% tras el tratamiento combinado con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser controlados para detectar el desarrollo de reacciones adversas asociadas a zidovudina. Se debe considerar la reducción de dosis de zidovudina.

Embarazo:

Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre.

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de ≤ 150 mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a fluconazol oral durante el primer trimestre se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente 1 caso adicional por cada 1.000 mujeres tratadas con dosis acumuladas ≤ 450 mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente 4 casos adicionales por cada 1.000 mujeres tratadas con dosis acumuladas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue 1,29 (IC del 95 %: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral y 1,98 (IC del 95 %: 1,23 a 3,17) para dosis superiores a 450 mg de fluconazol.

Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalea, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en niños cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol debido a coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Antes de quedar embarazada, se recomienda un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana (que corresponde a 5-6 vidas medias) después de una dosis única o la suspensión del tratamiento.

No debe usarse fluconazol durante el embarazo, a las dosis habituales y en tratamientos a corto plazo, a menos que sea claramente necesario.

No debe utilizarse fluconazol durante el embarazo, a dosis altas y/o en tratamientos prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Lactancia:

Fluconazol pasa a la leche materna, alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas. 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.

Fertilidad:

Fluconazol no afectó a la fertilidad en ratas macho o hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos de fluconazol sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de la posibilidad de mareos o convulsiones, que pueden surgir mientras toman fluconazol y deben ser advertidos de no conducir o utilizar máquinas si experimentan alguno de estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en relación con el tratamiento con fluconazol.

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($> 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Anemia
	Rara	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Disminución del apetito
	Rara	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Somnolencia, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto
	Rara	Tremor
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Vértigo
Trastornos cardiacos	Rara	<i>Torsade de pointes</i> , prolongación del intervalo QT
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas
	Poco frecuente	Constipación, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfata alcalina
	Poco frecuente	Colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina
	Rara	Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción

	Poco frecuente	Erupción medicamentosa*, urticaria, prurito, aumento de la sudoración,
	Rara	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
	No conocida	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Fatiga, malestar general, astenia, fiebre

*incluida la erupción medicamentosa fija

Población pediátrica:

El patrón y la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excepto la indicación de candidiasis genital, son similares a las observadas en adultos.

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 del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

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 DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES:

Fluconazol para infusión intravenosa es compatible con los siguientes fluidos de administración:

- Glucosa al 20%
- Solución Ringer
- Solución Hartmann
- Cloruro de potasio en glucosa
- Hidrogenocarbonato de sodio 4,2%
- Aminosina
- Cloruro de sodio 0,9%

Fluconazol puede ser infundido a través de una vía existente con uno de los fluidos listados arriba.

Aunque no se han percibido incompatibilidades específicas, no se recomienda la mezcla antes de la perinfusión con otros medicamentos.

La solución para infusión es de un solo uso.

La dilución debe realizarse bajo condiciones asépticas. Antes de su uso, la solución tiene que ser inspeccionada visualmente para detectar decoloración o presencia de partículas. La solución sólo debe utilizarse si es transparente y está libre de partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIONES:

MUTUM 50 mg: envases conteniendo 3, 4, 9, 15, 20 y 30 comprimidos.

MUTUM 100 mg: envases conteniendo 3, 4, 9, 15, 20 y 30 comprimidos.

MUTUM 150 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 15, 20 y 30 comprimidos.

MUTUM 200 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 9, 10, 15, 20 y 30 comprimidos.

MUTUM 50 mg / 25 ml: envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampollas.

MUTUM 100 mg / 50 ml: envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 frascos ampollas.

MUTUM 200 mg / 100 ml: envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampollas.

MUTUM 400 mg / 200 ml: envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampollas.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 38.899

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Comprimidos:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Inyectable:

Palpa N° 2862/70/76/78/86, PB, 1° y 2° Piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. (LABORATORIOS IMA S.A.I.C.)

Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.)
(Etapa Estuchado).

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-12797188 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.21 08:39:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.21 08:39:36 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

MUTUM® FLUCONAZOL

Comprimidos 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg

Vía oral

Inyectable 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml y 400 mg/200 ml

Vía intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es MUTUM y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar MUTUM.
- 3- ¿Cómo tomar MUTUM?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES MUTUM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

MUTUM es un medicamento antifúngico. El principio activo es fluconazol.

MUTUM se utiliza para tratar infecciones producidas por hongos, y también puede utilizarse para prevenir la aparición de una infección por *Candida*. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada *Candida*.

Adultos:

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.
- Coccidioidomycosis – una enfermedad del sistema broncopulmonar.
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca, de la garganta o asociadas a prótesis dentales.
- Candidiasis genital – infección de la vagina o del pene.
- Infecciones de la piel – como pie de atleta, tiña, tiña inguinal, infección de las uñas.

También podrían recetarle MUTUM para:

- Evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.
- Evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas por *Candida*.
- Reducir la aparición repetida de infecciones vaginales por *Candida*.
- Prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).

Niños y adolescentes (0 a 17 años):

Su médico podría recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca o de la garganta.
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.

También podrían recetarle MUTUM para:

- Prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).
- Evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.

2- ANTES DE TOMAR MUTUM:

No tome MUTUM:

- Si es alérgico (hipersensible) a fluconazol, a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Los síntomas pueden incluir picazón, enrojecimiento de la piel o

dificultad para respirar.

- Si está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias).
- Si está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago).
- Si está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales).
- Si está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón).
- Si está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones).

Tenga especial cuidado:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar MUTUM:

- Si tiene problemas de hígado o de los riñones.
- Si sufre una enfermedad del corazón, incluyendo problemas del ritmo del corazón.
- Si tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre.
- Si aparecen reacciones graves de la piel (picazón, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).
- Si aparecen signos de “insuficiencia suprarrenal”, en la que las glándulas suprarrenales no producen una cantidad suficiente de determinadas hormonas, como el cortisol (fatiga crónica o prolongada, debilidad muscular, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal).
- Si alguna vez ha presentado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar fluconazol.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluida la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en relación con el tratamiento con fluconazol. Deje de tomar MUTUM y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves que se describen en “Posibles efectos adversos”.

Hable con su médico si la infección por hongos no mejora, puede ser necesario un tratamiento antifúngico alternativo.

Tenga en cuenta que:

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe inmediatamente a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con MUTUM.

Hay algunos medicamentos que pueden interaccionar con MUTUM. Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones).
- Alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos).
- Amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos).
- Amfotericina B, voriconazol (antifúngicos).
- Medicamentos para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares).
- Benzodiazepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad.
- Carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo, felodipino y losartán (para la hipertensión).
- Olaparib (utilizado para tratar el cáncer de ovario).
- Ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes).
- Ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer.
- Halofantrina (utilizado para tratar la malaria).
- Estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos.
- Metadona (utilizado para el dolor).
- Celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco (Antiinflamatorios No Esteroideos, AINES).
- Anticonceptivos orales.
- Prednisona (esteroide).
- Zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH).
- Medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida.
- Teofilina (utilizado para controlar el asma).
- Tofacitinib (utilizado para tratar la artritis reumatoide).
- Tolvaptan (utilizado para tratar la hiponatremia [niveles bajos de sodio

- en sangre] o para retardar el deterioro de la función renal).
- Vitamina A (complemento nutricional).
 - Ivacaftor (utilizado para el tratamiento de la fibrosis quística).
 - Amiodarona (utilizada para tratar los latidos irregulares “arritmias”).
 - Hidroclorotiazida (diurético).
 - Ibrutinib (utilizado para tratar cáncer en la sangre).
 - Lurasidona (utilizada para tratar la esquizofrenia).

MUTUM puede tomarse el medicamento acompañado o no de comida.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

No debe tomar MUTUM si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, a menos que su médico se lo haya indicado. Si se queda embarazada mientras toma este medicamento o en el plazo de 1 semana tras la dosis más reciente, consulte a su médico.

Fluconazol tomado durante el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo. Fluconazol tomado en dosis bajas durante el primer trimestre puede aumentar ligeramente el riesgo de que un bebé nazca con anomalías congénitas que afecten a los huesos y/o músculos.

Puede continuar la lactancia después de tomar una dosis única de 150 mg de MUTUM. No debe continuar la lactancia si está tomando dosis repetidas de MUTUM.

Cuando vaya a conducir o manejar máquinas debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o convulsiones.

MUTUM contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

MUTUM contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3- ¿CÓMO TOMAR/USAR MUTUM?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o

farmacéutico.

Los comprimidos deben tragarse enteros con ayuda de un vaso de agua. Es mejor que tome sus medicamentos siempre a la misma hora del día.

Si recibiera este medicamento de forma intravenosa, serán su médico o enfermera quienes se lo administren, mediante una inyección lenta (infusión) directamente en su vena. Fluconazol se suministra en forma de solución. No tiene que diluirse.

A continuación, se indican las dosis recomendadas de este medicamento para los distintos tipos de infecciones:

Adultos:

Afección	Dosis
Para tratar la meningitis criptocócica	400 mg el primer día y posteriormente 200 mg a 400 mg una vez al día durante 6 a 8 semanas o más tiempo si es necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para evitar la reaparición de meningitis criptocócica	200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar coccidioidomicosis	200 mg a 400 mg una vez al día desde 11 meses hasta 24 meses o más tiempo si fuese necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para tratar infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	800 mg el primer día y posteriormente 400 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.	200 mg a 400 mg el primer día y, después, 100 mg a 200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar las candidiasis de las mucosas – la dosis depende de dónde se localiza la infección	50 mg a 400 mg una vez al día durante 7 a 30 días hasta que le indique su médico
Para evitar la reaparición las infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca y de la garganta	100 mg a 200 mg una vez al día, o 200 mg 3 veces a la semana, mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar la candidiasis genital	150 mg en una única dosis
Para reducir las apariciones repetidas de la candidiasis vaginal	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) y luego una vez a la semana mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar infecciones	Dependiendo del lugar de la infección 50 mg una vez

fúngicas de la piel o de las uñas	al día, 150 mg una vez a la semana, 300 a 400 mg una vez a la semana durante 1 a 4 semanas (para el pie de Atleta pueden ser necesarias hasta 6 semanas, para infecciones de las uñas continuar el tratamiento hasta que crezca una uña sana)
Para prevenir el contagio de una infección producida por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)	200 mg a 400 mg una vez al día mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección

Adolescentes de 12 a 17 años de edad:

Siga la dosis indicada por su médico (la posología de adultos o la de niños).

Niños hasta 11 años:

La dosis máxima diaria para niños es 400 mg al día.

La dosis se basará en el peso del niño en kilogramos.

Afección	Dosis diaria
Candidiasis de las mucosas e infecciones de la garganta producidas por <i>Candida</i> – la dosis y la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de dónde está localizada.	3 mg por kg de peso corporal una vez al día (el primer día podría darse 6 mg por kg de peso corporal)
Meningitis criptocócica o infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal una vez al día
Para evitar la reaparición de la meningitis criptocócica	6 mg por kg de peso corporal una vez al día
Para prevenir que el niño se contagie de una infección causada por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal una vez al día

Uso en niños de 0 a 4 semanas de edad:

Uso en niños de 3 a 4 semanas de edad:

- La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 2 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso corporal cada 48 horas.

Uso en niños menores de 2 semanas de edad:

- La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 3 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso cada 72 horas.

Pacientes de edad avanzada:

La dosis habitual de adultos, a menos que padezca problemas en los riñones.

Pacientes con problemas en los riñones:

Su médico podría cambiarle la dosis, dependiendo de cómo funcionen sus riñones.

Si olvidó tomar MUTUM:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si queda poco para la próxima dosis, no tome la dosis que ha olvidado.

Si tomó más MUTUM del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar MUTUM y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- Erupción generalizada, temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados (síndrome de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).

Algunas personas desarrollan reacciones alérgicas, aunque las reacciones alérgicas graves son raras. Si aparece cualquier efecto adverso, hable con su médico o farmacéutico, Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, informe inmediatamente a su médico:

- Silbidos repentinos al respirar, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- Hinchazón de los párpados, la cara o los labios.
- Picazón en todo el cuerpo, enrojecimiento de la piel o puntos rojos con picazón.
- Erupción cutánea.
- Reacciones graves de la piel, tales como erupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

MUTUM puede afectar a su hígado. Los signos que indican problemas del hígado incluyen:

- Cansancio.
- Pérdida de apetito.
- Vómitos.
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia).

Si tuviera cualquiera de estos síntomas, deje de tomar MUTUM y comuníquese inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos:

Adicionalmente, si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) son:

- Dolor de cabeza.
- Molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos.
- Alteración de la función del hígado en los análisis de sangre
- Erupción.

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100

pacientes) son:

- Glóbulos rojos disminuidos, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar.
- Disminución del apetito.
- Incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento.
- Convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del gusto.
- Estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca.
- Dolor muscular.
- Daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia).
- Ronchas, ampollas, picazón, aumento de la sudoración.
- Cansancio, sensación general de malestar, fiebre.

Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) son:

- Glóbulos blancos y plaquetas más bajos de lo normal.
- Coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre.
- Niveles altos de colesterol y triglicéridos
- Niveles bajos de potasio en sangre.
- Temblores.
- Electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón.
- Fallo de la función del hígado.
- Reacciones alérgicas (algunas veces graves), incluyendo erupción extensa con ampollas y descamación de la piel, reacciones alérgicas graves, hinchazón de los labios o de la cara.
- Caída del pelo.

Frecuencia no conocida, pero que puede ocurrir (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacción de hipersensibilidad con erupción cutánea, fiebre, glándulas inflamadas, incremento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) e inflamación de órganos internos (hígado, pulmones, corazón, riñones e intestino grueso) (reacción a fármaco o erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente 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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Formula:

Cada comprimido de 50 mg, contiene:

Fluconazol	50 mg
Cellactose	
Almidón pregelatinizado	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Cada comprimido de 100 mg, contiene:

Fluconazol	100 mg
Cellactose	
Almidón pregelatinizado	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Cada comprimido de 150 mg, contiene:

Fluconazol	150 mg
Cellactose	
Almidón pregelatinizado	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Cada comprimido de 200 mg, contiene:

Fluconazol	200 mg
Cellactose	
Almidón pregelatinizado	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Cada frasco ampolla de 50 mg, contiene:

Fluconazol	50 mg
Cloruro de sodio	
Agua para inyectables c.s.p.	

Cada frasco ampolla de 100 mg, contiene:

Fluconazol	100 mg
Cloruro de sodio	
Agua para inyectables c.s.p.	

Cada frasco ampolla de 200 mg, contiene:

Fluconazol	200 mg
Cloruro de sodio	
Agua para inyectables c.s.p.	

Cada frasco ampolla de 400 mg, contiene:

Fluconazol	400 mg
Cloruro de sodio	
Agua para inyectables c.s.p.	

Presentaciones:

MUTUM 50 mg: envases conteniendo 3, 4, 9, 15, 20 y 30 comprimidos.
MUTUM 100 mg: envases conteniendo 3, 4, 9, 15, 20 y 30 comprimidos.
MUTUM 150 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 15, 20 y 30 comprimidos.
MUTUM 200 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 9, 10, 15, 20 y 30 comprimidos.

MUTUM 50 mg / 25 ml: envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampollas.

MUTUM 100 mg / 50 ml: envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 frascos ampollas.
MUTUM 200 mg / 100 ml: envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampollas.
MUTUM 400 mg / 200 ml: envases conteniendo 1, 4 y 5 frascos ampollas.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 38.899

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Comprimidos:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Inyectable:

Palpa N° 2862/70/76/78/86, PB, 1° y 2° Piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. (LABORATORIOS IMA S.A.I.C.)

Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.) (Etapa Estuchado).

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

FLUCONAZOL_CO+INY_PACTE_DB_V01_AEMPS_MAR 22 Y FEB 21_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-12797188 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.21 08:39:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.21 08:39:27 -03:00