



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-91976444-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-91976444-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KILAB S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FLUCONAZOL KILAB / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, FLUCONAZOL 2 mg/ml – POLVO PARA SUSPENSION ORAL, FLUCONAZOL 50 mg/5 ml – 200 mg/5 ml – COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg; aprobado por Certificado N° 52.630.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que 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° 1.490/92 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 KILAB S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

FLUCONAZOL KILAB / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, FLUCONAZOL 2 mg/ml – POLVO PARA SUSPENSION ORAL, FLUCONAZOL 50 mg/5 ml – 200 mg/5 ml – COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-99612050-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.630, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-91976444-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.10.15 23:53:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.15 23:53:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUCONAZOL KILAB

INYECTABLE

Fluconazol 2 mg/ml

POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Fluconazol 50 mg/ 5ml – 200 mg/ 5ml

COMPRIMIDOS

Fluconazol 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULAS

Fluconazol 2 mg/ ml Inyectable

Cada mililitro contiene:

Fluconazol	2,0 mg
Cloruro de sodio	9,0 mg
Agua purificada c.s.p.	1,0 ml
Ácido clorhídrico c.s.p.	pH:6

Fluconazol 50 mg/ 5 ml polvo para suspensión oral

Cada frasco contiene:

Fluconazol	350,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	40,0 mg
Sacarosa	12059,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15	70,0 mg
Esencia de naranja polvo	500,0 mg
Citrato de sodio 2 H ₂ O	777,0 mg
Ácido cítrico anhidro	1029,0 mg
Benzoato de sodio	175,0 mg

Fluconazol 200 mg/ 5 ml polvo para suspensión oral

Cada frasco contiene:

Fluconazol	1400,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	40,0 mg
Sacarosa	11009,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K 15	70,0 mg
Esencia de naranja polvo	500,0 mg
Citrato de sodio 2 H ₂ O	777,0 mg
Ácido cítrico anhidro	1029,0 mg
Benzoato de sodio	175,0 mg

Fluconazol 50 mg comprimidos

Cada comprimido contiene:

Fluconazol	50,00 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	62,67 mg
Estearato de Magnesio	1,33 mg
Dióxido de silicio	3,00 mg

IF-2022-92907176-APN-DGA#ANMAT

OSVALDO DANIEL LEON 1

FARMACEUTICO

M.N. 10762

Página 7 de 16

REGISTRO TECNICO

Croscarmelosa Sódica 3,00 mg

Fluconazol 100 mg comprimidos

Cada comprimido contiene:

Fluconazol	100,00 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	125,34 mg
Estearato de Magnesio	2,66 mg
Dióxido de silicio	6,00 mg
Croscarmelosa Sódica	6,00 mg

Fluconazol 150 mg comprimidos

Cada comprimido contiene:

Fluconazol	150,00 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	188,01 mg
Estearato de Magnesio	3,99 mg
Dióxido de silicio	9,00 mg
Croscarmelosa Sódica	9,00 mg

Fluconazol 200 mg comprimidos

Cada comprimido contiene:

Fluconazol	200,00 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	250,68 mg
Estearato de Magnesio	5,32 mg
Dióxido de silicio	12,00 mg
Croscarmelosa Sódica	12,00 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antimicótico de uso sistémico.

INDICACIONES:

El Fluconazol está indicado para el tratamiento de:

1. Candidiasis orofaríngea y esofágica

En estudios avientos no comparativos con un número reducido de pacientes, Fluconazol mostró también ser efectivo en el tratamiento de infecciones por cándidas del tracto urinario, peritonitis e infecciones sistémicas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.

2. Meningitis criptocóccica

En casos de pacientes con SIDA, se recomienda consultar previamente la bibliografía clínica antes de prescribir Fluconazol para el tratamiento de esta afección. No se han realizado estudios comparativos del Fluconazol con Anfotericina B en pacientes no infectados con HIV.

Profilaxis: Fluconazol está bien indicado para disminuir la incidencia de candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea que estén recibiendo quimioterapia citotóxica y/o radioterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Mecanismo de acción:

Fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la C14alfa-esterol demetilación por el citocromo P-450 en los hongos. La demetilación en la célula de los mamíferos es mucho menos sensible a la acción del Fluconazol.

Farmacología y metabolismo:

Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares para ambas vías de administración, tanto oral como intravenosa. Estudios comparativos realizados con voluntarios es de aproximadamente 90% comparada con la administración endovenosa. El pico de concentración máxima en plasma (C_{max}) se alcanza entre 1 a 2 horas aproximadamente después

IF-2022-92907176-APN-DGA#ANMAT

KILAB S.R.L. 2
OSVALDO DANIEL LEON
FARMACEUTICO
M. 10762
DIRECTOR TECNICO

de la administración a individuos sanos, en ayunas, siendo la vida media plasmática de eliminación terminal de aproximadamente 30 horas.

En estas mismas condiciones, la administración de una dosis única de Fluconazol de 400 mg lleva una concentración máxima media de 6,72 µg/ml (entre 4,8 y 8,08 µg/ml) y después de la administración de dosis orales únicas de 50 – 400 mg de Fluconazol, las concentraciones en plasma y las AUC (parea bajo la cueva) resultan proporcionales a las dosis.

Las concentraciones de equilibrio se obtienen dentro de los 5 a 10 días que siguen a dosis de 50 a 400 mg administrados en una toma diaria.

El Fluconazol es eliminado principalmente por vía renal; aproximadamente el 80% de la cantidad administrada aparece en orina como droga no modificada, mientras que aproximadamente el 11% lo hace como metabolitos.

La farmacocinética del Fluconazol está marcadamente afectada por la reducción en la función del riñón. Hay una relación inversa entre la vida media de eliminación del Fluconazol y el clearance de creatinina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Adultos mayores de 16 años:

La dosis diaria de Fluconazol deberá estar basada en la naturaleza y severidad de la Infección fúngica y en la respuesta del paciente. El tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los ensayos de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido.

Las dosis sugeridas para el tratamiento de:

1. Candidiasis orofaríngea y esofágicas: es de 200 mg en el primer día, seguida de 100 mg una vez por día.

Las evidencias clínicas de la candidiasis orofaríngea generalmente ceden en algunos días, pero el tratamiento deberá continuarse por lo menos durante 2 semanas a fin de disminuir el peligro de recaída.

Los pacientes con candidiasis esofágica deber ser tratados como mínimo durante 3 semanas y continuar por lo menos 2 semanas más, después de la resolución de los síntomas. Basándose en el criterio de acuerdo a las respuestas de los pacientes, pueden ser usadas dosis superiores a los 400 mg/día.

2. Meningitis criptocóccica: es de 400 mg en el primer día, seguida de 200 mg una vez al día. Una dosis de 400 mg una vez al día puede ser utilizada basándose en el juicio médico sobre la respuesta del paciente. La duración recomendada del tratamiento en la terapia inicial de la meningitis criptocóccica es de 10 a 2 semanas después de que los cultivos de fluido espinal resultan negativos.

La dosis recomendada para la supresión de las recaídas de la meningitis criptocóccica en enfermos con SIDA es de 200 mg/día.

En estudios no comparativos con un pequeño número de pacientes, se utilizaron dosis diarias de 50 a 200 mg para el tratamiento de Cándidas en el tracto urinario y peritonitis.

En infecciones sistémicas por Cándidas, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía, la dosificación óptima terapéutica y la duración de la terapia no han sido bien establecidas. En estudios abiertos y no comparativos con un pequeño número de pacientes se utilizaron dosis de hasta 400 mg diarios.

La dosis recomendada para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea es de 400 mg una vez al día. Los pacientes con antecedentes de haber sufrido granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos/mm³) deberían empezar la profilaxis con Fluconazol varios días antes de que se establezca la neutropenia y continuar por 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleva a 1000 células por mm³.

Dado que la absorción oral es rápida y casi siempre completa, la dosis diaria de Fluconazol es la misma para las formas orales que ara la inyección endovenosa.

Em general, en el primer día de tratamiento se recomienda una dosis que duplique la dosis diaria que permite alcanzar una concentración plasmática muy cercana a la del estado estacionario del segundo día de terapia. Un período inadecuado de tratamiento puede conducir a recurrencias en la infección activa.

Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o con candidiasis orofaríngea recurrente, generalmente requieren terapias de mantenimiento a fin de prevenir recaídas.

Pacientes con insuficiencia renal:

Fluconazol se elimina por orina como droga intacta. En los dos primeros días se administrará la dosis habitual, y luego se modificará el intervalo entre dosis

Clearance de creatinina	Intervalo de dosis
< 40 ml/min	24 hs (posología normal)
21 a 40 ml/min	48 hs (o la mitad de la dosis normal)
10 a 20 ml/min	72 hs (o un tercio de la dosis normal)
Pacientes en diálisis	Una administración después de cada sesión de diálisis

Forma de administración:

Fluconazol puede ser administrado por vía oral, como comprimidos o suspensión, o bien la forma inyectable por infusión endovenosa. La vía depende del estado clínico del paciente.

Preparación de la suspensión oral:

Preparar la suspensión en el momento de ser utilizada. Agitar el frasco hasta que el polvo fluya libremente. Para reconstituir, agregar agua hervida fría, hasta la marca impresa en el frasco. Agitar y verificar el nivel obtenido. De ser necesario, agregar más agua hasta completar el volumen, agitar y verificar nuevamente. Una vez reconstituída, la suspensión mantiene su actividad durante un período no mayor de 14 días; conservada a temperatura ambiente (entre 78° y 30°C).

Descartar las porciones no utilizadas.

Administrar utilizando el vasito graduado incluido en el envase.

AGITARSE PREVIO A CADA ADMINISTRACION

CONTRAINDICACIONES:

Fluconazol no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad a la droga o a los componentes azúlicos relacionados, y a cualquiera de los componentes de la fórmula. La coadministración con terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol con un régimen de dosis múltiples de 400 mg o mayores, basado en los resultados del estudio de interacción con dosis múltiples (ver Precauciones).

Ver también: Interacciones con otros medicamentos y embarazo.

ADVERTENCIAS:

Daño hepático: Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo casos fatales, primariamente en pacientes con condiciones médicas serias subyacentes. En los casos en los que se lo ha asociado hepatotoxicidad, no se encontró una relación obvia con la dosis total diaria, la duración del tratamiento, sexo o edad. La hepatotoxicidad fue usualmente, aunque no siempre, reversible por discontinuación de la terapia. Os pacientes en los que se presentan datos que indiquen función hepática anormal deberían ser monitoreados por la posibilidad de desarrollo de daño hepático severo. Fluconazol debería discontinuarse si los signos y síntomas clínicos que se presentan son atribuibles a Fluconazol.

Anafilaxis: En raros casos se informó anafilaxis.

Dermatológicos: Raramente se han desarrollado desórdenes exfoliativos de la piel durante el tratamiento con Fluconazol. En pacientes con enfermedades subyacentes serias

IF-2022-92907176-APN-DGA#ANMAT

KILAB S.R.L.

4

OSVALDO DANIEL LEON

FARMACEUTICO

Página 10 de 16

DIRECTOR TECNICO

(predominantemente DIDA y cáncer) esto ha producido raramente resultados fatales. Los pacientes que desarrollan rash durante el tratamiento con Fluconazol deberían ser estrechamente monitoreados y debería discontinuarse la droga si las lesiones progresan. Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Candidiasis:

Estudios en Europa han mostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por especies de *Cándida* distintas a *C. albicans*. Éstas poseen frecuentemente una resistencia inherente (ej. *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una susceptibilidad reducida a Fluconazol (*C. glabrata*). Dichas infecciones pueden requerir una terapéutica antifúngica alternativa, secundariamente al fracaso en el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia local de la resistencia de varias especies de *Cándida* al Fluconazol.

Cisapride: Se han informado eventos cardíacos, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que recibían concomitantemente Fluconazol y cisapride. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados si se coadministran Fluconazol y cisapride.

PRECAUCIONES:

La conveniencia y eficacia de una dosis oral de Fluconazol para el tratamiento de las infecciones vaginales por levaduras deberían contrapesarse con la aceptabilidad de una mayor incidencia de efectos adversos relacionados con la droga (26%) vs. los agentes intravaginales (16%) en ensayos clínicos realizados en Estado Unidos de Norte América.

Interacciones con otras drogas:

Se han observado interacciones de Fluconazol clínica o potencialmente significativas con los siguientes agentes y/o clases de drogas:

Hipoglucemiantes orales:

El Fluconazol puede precipitar hipoglucemias clínicamente significativas por administración concomitante de hipoglucemiantes orales. Se ha informado un caso fatal asociado a la combinación de Fluconazol con gliburida. El Fluconazol reduce el metabolismo de Tolbutamida, gliburida y glipizide y aumenta la concentración plasmática de estas drogas. Cuando se utiliza Fluconazol con estas u otras sulfonilureas hipoglucemiantes orales, deberían monitorearse cuidadosamente las concentraciones de glucosa sanguínea y ajustarse la dosis de hipoglucemiantes si es necesario.

Estudios 22/46 (47,8%) de los sujetos tratados con Fluconazol y 9/22 (40,1%) de los tratados con placebo experimentaron síntomas consistentes con hipoglucemia.

Después de la administración de una dosis única de 2,5 mg de glipizide, seguido por la administración de Fluconazol en 13 hombres voluntarios normales, se produjo un aumento significativo del AUC C_{max} glipizide.

El AUC y C_{max} de gliburida (5 mg, como dosis única) aumentaron significativamente después de la administración de Fluconazol en 20 hombres voluntarios normales.

Anticoagulantes del tipo de la cumarina:

El tiempo de protombina puede aumentar en pacientes que reciben concomitantemente Fluconazol y anticoagulantes del tipo cumarina. Se recomienda monitorear cuidadosamente el tiempo de protombina en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se produjo un aumento significativo en la respuesta al tiempo de protombina (área bajo la curva Tiempo de protombina vs. Tiempo) después de una dosis única de 15 mg de warfarina administrada a 13 hombres voluntarios normales que recibieron 200 mg de Fluconazol diarios durante 14 días, comparados con los que recibieron solo warfarina. Hubo un aumento en el promedio de \pm SFD 8 desviación estándar) en la respuesta al tiempo de protombina del 7% \pm 4% (rango -2 a 13%).

Fenitoína:

Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína en pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se determinó el bajo la curva de fenitoína después de 4 días de administrar fenitoína 200 mg por vía oral durante 3 días seguida de una dosis de 250 mg por vía intravenosa, con y sin administración de 200 mg de Fluconazol por vía oral durante 16 días. Se produjo un aumento significativo del AUC de fenitoína. La magnitud absoluta de esta interacción no se conoce debido a la disposición intrínsecamente no lineal de la fenitoína.

Ciclosporina:

Fluconazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal, con o sin deterioro renal. Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina y creatinina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

Se determinaron los AUCs de ciclosporina antes y después de la administración de 200 mg diarios de Fluconazol durante 14 días en 8 pacientes trasplantados renales que habían recibido ciclosporina durante por lo menos 6 meses y cuya dosis de ciclosporina era estable por lo menos durante las últimas 6 semanas.

Hubo un aumento significativo en el AUC, C_{max} , C_{min} y una disminución significativa del clearance oral aparente de ciclosporina después de la administración de Fluconazol.

Rifampicina:

La rifampicina aumenta el metabolismo de Fluconazol; dependiendo de las circunstancias clínicas, debería considerarse un aumento de la dosis de Fluconazol cuando se administra rifampicina. La administración de una dosis única oral de 200 mg de Fluconazol después de 15 días de rifampicina administrada como 600 mg diarios en 8 hombres voluntarios produjo una reducción significativa del AUC y un incremento significativo del clearance oral aparente de Fluconazol.

Teofilina:

Fluconazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda monitorear cuidadosamente la concentración de teofilina en suero en los pacientes que reciben ambas drogas simultáneamente.

La farmacocinética de teofilina se determinó con una dosis única intravenosa de aminofilina (6mg/kg) antes y después de la administración oral de 200 mg/día de Fluconazol durante 14 días en 16 hombres voluntarios sanos. Se produjo un aumento significativo del AUC, C_{max} y vida medio de teofilina, con la disminución correspondiente del clearance.

Terfenadina:

Se realizaron estudios de interacción de ambas drogas por la ocurrencia de disritmias cardíacas serias con prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibían azoles antifúngicos junto con terfenadina. Un estudio realizado con 200 mg/día de Fluconazol no demostró prolongación en el intervalo QTc. Otro estudio con 400 mg/día y 800 mg/día demostró que 400 mg/día o dosis mayores de Fluconazol aumentan significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se administran concomitantemente ambas drogas (ver: Contraindicaciones). La coadministración de dosis de Fluconazol de menos de 400 mg/día con terfenadina debería ser cuidadosamente monitoreada

Seis voluntarios sanos recibieron terfenadina 60 mg BID durante 15 días. Desde el día 9 al día 15 se administraron 200 mg de Fluconazol diarios. La concentración plasmática de terfenadina no resultó afectada. El AUC del metabolito ácido de terfenadina aumentó 36% \pm 36% (rango: 7 a 102%) desde el día 8 al día 15 con la administración concomitante de Fluconazol. No hubo cambios en la repolarización cardíaca, según se demostró mediante los intervalos QTc observados en Holter.

Cisapride y astemizol:

Hay informes de eventos cardíacos, incluyendo torsades des pointes, en pacientes que recibieron Fluconazol y cisapride concomitantemente. El uso concomitante de Fluconazol con cisapride, astemizol u otras drogas metabolizadas por el sistema citocromo P450 puede estar asociado con niveles plasmáticos elevados de estas drogas. En ausencia de información

definitiva, debería tenerse precaución cuando se coadministra con Fluconazol, y los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados.

Anticonceptivos orales:

La coadministración de Fluconazol y contraceptivos que contengan etinilestradiol y levonorgestrel produce en promedio un aumento de los niveles de etinilestradiol y levonorgestrel, sin embargo, en algunas pacientes hubo una disminución de hasta el 47% y 33%. Los datos disponibles hasta el momento indican que la disminución de los AUC de etinilestradiol y levonorgestrel en algunas pacientes en tratamiento con Fluconazol son probablemente el resultado de variaciones al azar. Aún cuando hay evidencia de que el Fluconazol puede inhibir el metabolismo del etinilestradiol y levonorgestrel, no la hay de que sea inductor de su metabolismo. El significado clínico de estos efectos se desconoce hasta el presente.

Se administraron contraceptivos en dosis únicas antes y después de la administración oral de Fluconazol en dosis de 50 mg una vez por día durante 10 días en 10 mujeres sanas. No se presentaron diferencias significativas en el AUC de etinilestradiol o levonorgestrel. El aumento medio del AUC para etinilestradiol fue del 6% (rango: -47 a 108%) y el aumento medio del AUC para levonorgestrel, del 17% (rango: -33 a 141%)

Veinticinco mujeres normales recibieron dosis diaria ya sea de 200 mg de Fluconazol o placebo por períodos de dos y diez días. Los períodos de tratamiento estuvieron separados por un período de un mes, y todas las pacientes recibieron Fluconazol durante un ciclo y placebo durante el otro. El orden en que recibieron el tratamiento fue randomizado. En contraceptivo oral se administró como dosis única en comprimidos conteniendo levonorgestrel y etinilestradiol y fue administrado el día final del tratamiento (día 10) en ambos ciclos. Después de la administración de 200 mg de Fluconazol, se compararon los porcentajes medios de aumento del AUC para levonorgestrel con respecto al placebo (medio: 25%, rango: -12 a 82%) y el porcentaje medio de aumento del AUC para etinilestradiol con respecto al placebo (medio: 38%, rango: -11 a 101%). Ambos incrementos fueron significativamente diferentes desde un punto de vista estadístico.

Estudio de interacciones con otras drogas:

Cimetidina:

A seis hombres normales, voluntarios sanos, se les administró una dosis oral única de 100 mg de Fluconazol solo y dos horas después de una dosis única de 400 mg de cimetidina. Después de la administración de cimetidina se produjo una disminución significativa del AUC, C_{max} de Fluconazol. Para el AUC la disminución fue de 13% \pm 11% (rango: -3,4 a -31%) para la C_{max} 19% \pm 14% (rango: -5 a -40%). Sin embargo, la administración intravenosa de 600 mg a 900 mg de cimetidina a través de un período de cuatro horas (de una hora antes a tres horas después de una dosis única de 200 mg de Fluconazol) no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de Fluconazol en 24 hombres voluntarios sanos.

Antiácidos:

La administración de hidróxido de aluminio y magnesio a 14 voluntarios sanos inmediatamente antes de una dosis de 100 mg de Fluconazol no afectó la absorción ni la eliminación de Fluconazol.

Hidroclorotiazida:

La administración concomitante de 100 mg de Fluconazol y 50 mg de hidroclorotiazida durante 10 días en 13 voluntarios sanos produjo un significativo aumento del AUC y C_{max} de Fluconazol comparados con Fluconazol solo.

Zidovudina:

Se determinó la concentración plasmática de zidovudina en dos ocasiones (antes y después de la administración de 200 mg/día de Fluconazol durante 15 días) en 132 voluntarios con SIDA o ARC que recibieron una dosis estable de zidovudina durante por lo menos dos semanas. Se produjo un aumento significativo del AUC de zidovudina después de la administración de Fluconazol. La relación del metabolito GZDV, con la droga madre, disminuyó significativamente después de la administración de Fluconazol, de $7,6 \pm 3,6$ a $2,2$.

Tolbutamida:

En 13 hombres voluntarios normales mostraron un aumento significativo en el AUC y C_{max} de tolbutamida después de la administración de 500 mg como dosis única seguida de la administración de Fluconazol.

Embarazo:

Se han observado efectos adversos fetales en animales con niveles que exceden las dosis recomendadas para uso terapéutico. Sin embargo, dado que no se han realizados estudios controlados en mujeres embarazadas o con posibilidad de embarazarse, su administración está contraindicada, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.

Los datos provenientes de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulativa de ≤ 150 mg de Fluconazol, administrado en el primer trimestre, no mostró incremento en el riesgo general de malformaciones en el feto. En un gran estudio observacional de cohorte, la exposición en el primer trimestre a Fluconazol oral se asoció con un incremento pequeño del riesgo de malformaciones musculoesqueléticas, correspondiendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de ≤ 450 mg comparado con mujeres tratadas con azoles tópicos y aproximadamente 4 casos adicionales por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de más de 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue de 1,29 (IC 95% 1,05 a 1,58) para 150 mg de Fluconazol y 1,98 (IC 95% 1,23 a 3,17) para dosis mayores de 450 mg de Fluconazol.

Lactancia:

Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Por lo tanto, no se recomienda su uso en las mujeres en período de lactancia.

Pediatría:

No hay información disponible acerca del uso de Fluconazol en menores de 16 años, por lo tanto y hasta el presente no se recomienda su uso en estos pacientes a menos que el tratamiento antifúngico sea imperativo u no existan otros agentes alternativos adecuados. Sólo existen datos limitados del uso de Fluconazol en neonatos y su uso no está recomendado en niños menores de 1 año de edad.

REACCIONES ADVERSAS:

Fluconazol es generalmente bien tolerado.

Los efectos adversos más comunes asociados con Fluconazol están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Otro efecto adverso comúnmente observado es el rash.

Durante el tratamiento con Fluconazol, en algunos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedades subyacentes severas tales como SIDA y cáncer, se observaron cambios en las funciones renales y anormalidades hepáticas en pruebas hematológicas (ver: Advertencias), pero su significado clínico y relación con el tratamiento es incierto.

Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con diversas drogas. Un número pequeño de pacientes con SIDA desarrollaron tales reacciones cuando recibieron Fluconazol concomitantemente con otros agentes conocidos por provocar exfoliación severa. Si se desarrolla rash cutáneo en un paciente tratado por infección fúngica superficial que pudiera ser atribuible al Fluconazol, deberá evitarse toda terapéutica posterior con este agente. Los pacientes con infecciones fúngicas invasiva/sistémica que desarrollen rash cutáneo, deberán ser estrictamente monitoreados y discontinuarse la terapia con Fluconazol si aparecen ampollas o si se desarrolla eritema multiforme.

Ocasionalmente, al igual que con otros azoles, se han reportado casos de reacciones anafilácticas, cefaleas, síndrome de Stevens Johnson y aumento de las transaminasas.

En ensayos clínicos abiertos se ha comunicado la aparición de convulsiones, leucopenia y trombocitopenia, aunque su relación con Fluconazol es incierta.

Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado al tratamiento con Fluconazol (frecuencia desconocida)

SOBREDOSIFICACIÓN:

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648/4658 – 7777

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones”

Tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavaje gástrico de resultar necesario) dado que Fluconazol se excreta principalmente por la orina, una diuresis forzada podría provocar un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en aproximadamente un 50%.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

PRESENTACIONES:

Comprimidos de 50 mg: Envases conteniendo 7, 10, 50, 70, 100, 140, 150, 200, 210, 250, 280, 300, 350, 400, 500, 504 y 560 comprimidos, siendo los quince últimos de uso hospitalario exclusivo.

Comprimidos de 100 mg: Envases conteniendo 7, 10, 50, 70, 100, 140, 150, 200, 210, 250, 280, 300, 350, 400, 500, 504 y 560 comprimidos, siendo los quince últimos de uso hospitalario exclusivo.

Comprimidos de 150 mg: Envases conteniendo 1, 2, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 comprimidos, siendo los ocho últimos de uso hospitalario exclusivo.

Comprimidos de 200 mg: Envases conteniendo 7, 10, 50, 70, 100, 140, 150, 200, 210, 250, 280, 300, 350, 400, 500, 504 y 560 comprimidos, siendo los quince últimos de uso hospitalario exclusivo.

Polvo para reconstitución 20 y 200 mg/5ml: Envases conteniendo 1, 24, 25, 48 y 50 frascos conteniendo polvo para reconstituir 35 ml de suspensión, los cuatro últimos para uso hospitalario exclusivo.

Inyectable 2 mg/ml, frascos ampolla de 25, 50 y 100 ml: Envases conteniendo 1, 25, 50 y 100 frascos ampolla por caja, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Todas las presentaciones:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente menos a 30°C y protegido de la luz.

De la suspensión reconstituida:

Mantener a temperatura entre 8°C y 30°C proteger de la luz. Una vez reconstituida, la duración del producto es de 14 días.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS LEJOS DEL ALCANCE DE LO NINOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 52.630

Kilab S.R.L.

Carlos Maria Ramirez 1544/46. Ciudad Autónoma de Buenos Aires
CP: C1437FMN

Director técnico: Osvaldo Daniel León - Farmacéutico.

Fecha de última revisión:


KILAB S.R.L.
OSVALDO DANIEL LEON
FARMACEUTICO
M.N. 10762
DIRECTOR TECNICO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-91976444- KILAB - Prospectos - Certificado N52.630

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.20 12:30:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.20 12:30:37 -03:00