



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-92858306-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2022-92858306-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ANTIMICON / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS / FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; aprobada por Certificado N° 54.333.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ANTIMICON / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS / FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-102760167-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.333, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-92858306-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.10.28 11:28:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.28 11:28:55 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
ANTIMICON
FLUCONAZOL 50, 100, 150 y 200 mg
Comprimidos
Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas

ANTIMICON 50 mg

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 50,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 78,62 mg, Povidona K30 7,00 mg, Croscarmelosa sódica 14,00 mg, Fosfato bicálcico 17,50 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,88 mg, Talco 4,37 mg, Estearato de magnesio 2,63 mg.

ANTIMICON 100 mg

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 100,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 157,23 mg, Povidona K30 14,00 mg, Croscarmelosa sódica 28,00 mg, Fosfato bicálcico 35,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,77 mg, Talco 8,75 mg, Estearato de magnesio 5,25 mg.

ANTIMICON 150 mg

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 150,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 235,85 mg, Povidona K30 21,00 mg, Croscarmelosa sódica 42,00 mg, Fosfato bicálcico 52,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,65 mg, Talco 13,12 mg, Estearato de magnesio 7,88 mg.

ANTIMICON 200 mg

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 200,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 314,47 mg, Povidona K30 28,00 mg, Croscarmelosa sódica 56,00 mg, Fosfato bicálcico 70,0mg, Dióxido de silicio coloidal 3,53 mg, Talco 17,49 mg, Estearato de magnesio 10,51 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antifúngico.

INDICACIONES

- 1) Candidiasis mucosa: esto incluye: la candidiasis, orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral atrófica crónica (por dentadura postiza). Pueden ser tratados los huéspedes normales y los pacientes con compromiso de la función inmunológica. Prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.
- 2) Candidiasis genital: candidiasis vaginal aguda o recurrente; profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (tres ó mas episodios por año) Balanitis candidiásica.
- 3) Candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasiva incluyendo infecciones del peritoneo, endocardio, ojos y aparatos respiratorio y urinario. Pueden ser tratados los pacientes con enfermedad maligna, internados en unidades de cuidado intensivo, o que reciben tratamiento citotóxico o terapia inmunosupresora. Así como aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica.
- 4) Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocócica e infecciones en otros sitios (por ej. pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados huéspedes normales, así como huéspedes comprometidos como pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con trasplante de órganos o con otras causas de inmunosupresión. También puede ser usado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocócica en pacientes con SIDA.
- 5) Prevención de la infección fúngica en pacientes con enfermedades malignas predispuestos a tales infecciones como resultado de quimioterapia o radioterapia.
- 6) Dermatomicosis incluyendo Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguium (onicomicosis) e infecciones dérmicas por candida.
- 7) Micosis endémicas en pacientes inmunocompetentes, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, esporo-tricosis e histoplasmosis.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El principal efecto del fluconazol es la inhibición específica de la esteroil 14-alfa-desmetilasa de los hongos que es un sistema de enzimas dependientes del citocromo P450 microsomal. De este modo entorpece la síntesis de ergosterol de la membrana citoplasmática y permite la acumulación de los 14 alfa metilesteroles. Estos metilesteroles alteran la disposición de fosfolípidos y las funciones de sistemas enzimáticos de membrana inhibiendo de este modo la proliferación de los hongos. La desmetilación de las células de los mamíferos es mucho menos sensible a la inhibición por Fluconazol.

FARMACOCINÉTICA

El fluconazol oral se absorbe casi por completo por vía gastrointestinal; la presencia de alimentos o la acidez gástrica no modifican su biodisponibilidad. Las concentraciones plasmáticas (y la biodisponibilidad sistémica) están por encima del 90% de los niveles obtenidos después de la administración intravenosa. Las concentraciones plasmáticas en ayunas se producen entre las 0,5 y 1,5 horas post dosis, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 hs. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis. El 90% de los niveles plasmáticos estables se alcanzan en el día 4 – 5 luego de múltiples dosis administradas una vez por día. La administración de una dosis de carga (en el día 1) del doble de la dosis usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estacionario en el día 2. Solamente 11 a 12% de la droga está ligada a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son 50 a 90% de los valores simultáneos en plasma.

La vía principal de eliminación es renal. Aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece en la orina como droga sin modificar. El clearance plasmático del fluconazol es proporcional al clearance de creatinina. La vida media de eliminación prolongada de la droga permite su administración en una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y de una vez por día y de una vez por semana para otras indicaciones.

Farmacocinética en ancianos: los valores de los parámetros farmacocinéticos en individuos de 65 años de edad o mayores son más altos que los valores análogos informados en voluntarios normales. Las alteraciones de la disposición del fluconazol en este grupo etario parece estar relacionado a la disminución renal característica de este grupo etario.

Farmacocinética en niños: se han informado los siguientes datos farmacocinéticos:

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

* Indica día final

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Susceptibilidad in vitro

C. glabrata muestra susceptibilidad reducida a Fluconazol, mientras que C.krusei y C.auris son resistentes a Fluconazol.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria de fluconazol debería estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapia de dosis única. La terapéutica para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples debería ser continuada hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido. Un período inadecuado de tratamiento puede llevar a una recurrencia de la infección activa. Los pacientes con sida y meningitis criptocócica o candidiasis orofaríngea recurrente generalmente requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.

Uso en adultos: 1) En la candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 a 100 mg una vez por día durante 7 a 14 días. Si es necesario el tratamiento puede continuarse por períodos más prolongados en pacientes con compromiso severo de la función inmunitaria. En la candidiasis oral atrófica (asociada con dentaduras postizas), la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada concomitantemente con medidas antisépticas locales en la dentadura. En otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal, ver más adelante) por ejemplo esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiuria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis usual efectiva es de 50 mg a 100 mg diarios administrados durante 14 a 30 días. En la prevención de la recaída de la candidiasis orofaríngea en pacientes con sida, después que el paciente recibe un curso de terapia primaria, fluconazol puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana. 2) Para el tratamiento de la candidiasis vaginal debe administrarse 150 mg de Fluconazol como dosis oral única. Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de fluconazol una vez por mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada, pero los rangos van de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más frecuentes. En la balanitis por Candida, Fluconazol 150 mg debería ser administrado como una dosis oral única. 3) En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica esta dosis puede ser incrementada a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente. 4) En la meningitis

criptocócicas y en las infecciones criptocócicas de otros parénquimas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido por 200 mg a 400 mg una vez por día. La duración del tratamiento de infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica pero el de la meningitis criptocócica es generalmente de 6 a 8 semanas. Para la prevención de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con sida, después que los pacientes han recibido un curso completo de terapéutica primaria, Fluconazol puede ser administrado indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg. 5) La dosis recomendada de Fluconazol para la prevención de la candidiasis es de 50 mg a 400 mg administrada una vez por día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones fúngicas. 6) Para dermatomicosis, incluyendo Tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana o 50 mg una vez por día. La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas, pero la Tinea pedis puede requerir tratamiento por hasta 6 semanas. Para Tinea versicolor la dosis recomendada es de 300 mg una vez por semana durante 2 semanas; en algunos pacientes puede necesitarse una tercera dosis semanal de 300 mg, mientras que en algunos pacientes una única dosis de 300 a 400 mg puede ser suficiente. Para Tinea unguium, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana. El tratamiento debe ser continuado hasta que la uña infectada sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada). El recrecimiento de las uñas de los dedos de las manos y de los pies normalmente requiere 3 a 6 meses y 6 a 12 meses, respectivamente. 7) En las micosis endémicas profundas pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg/día de fluconazol por hasta dos años.

Uso en niños: en niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos. Fluconazol se administra como una dosis única diaria. La dosis recomendada de fluconazol para candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg por día. Puede ser utilizada una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día para lograr los niveles de estado estable más rápidamente. Para el tratamiento de la candidiasis sistémicas e infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad de la enfermedad. Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a la quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida (ver dosificación en adultos). (Para niños con deterioro de la función renal, ver Dosificación en pacientes con insuficiencia renal). *Uso en niños de 4 semanas de edad o menores:* Los neonatos excretan fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida se deben utilizar las mismas dosis en mg/kg como en niños mayores, pero

administradas cada 72 hs. Durante la semana 3 y 4 de vida, se deben utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

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

Uso en insuficiencia renal: fluconazol se excreta predominantemente por la orina como droga sin cambios. No es necesario ningún ajuste en los tratamientos con dosis única. En pacientes (incluidos niños) con deterioro de la función renal que recibirán dosis múltiples de fluconazol, debe ser administrada una dosis inicial de carga de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debe ser basada en la tabla siguiente:

Clearance de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50 (no diálisis)	50%
Diálisis regular	100% luego de cada diálisis

CONTRAINDICACIONES

ANTIMICON (fluconazol) está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad conocida al fluconazol o a alguno de sus excipientes. No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre fluconazol y otros agentes antifúngicos azoles. Se debe tener precaución al prescribir **ANTIMICON** a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben **ANTIMICON** (fluconazol) en dosis múltiples de 400 mg o más, según los resultados de un estudio de interacción de dosis múltiples. La coadministración de otros fármacos que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 tales como cisaprida, astemizol, pimozida, y la quinidina están contraindicados en pacientes que reciben fluconazol. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

El fluconazol ha sido asociado esporádicamente con toxicidad hepática.

Los pacientes que durante el tratamiento con fluconazol presentan alteraciones hepáticas deben ser controlados periódicamente a fin de determinar la aparición de lesiones hepáticas más severas. Se han comunicado casos aislados de anafilaxia y de dermatitis exfoliativa.

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

Reacciones dermatológicas

Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Candidiasis

Los estudios 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 de la resistencia de varias especies de *Cándida* al Fluconazol.

PRECAUCIONES

Embarazo: en Europa se realizó un estudio de cohortes, basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar la relación entre la administración de fluconazol oral en embarazadas y el riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de fluconazol oral en mujeres embarazadas se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo, comparado con mujeres no expuestas o mujeres en tratamiento con azoles tópicos. En el caso de nacido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.

También, estudios previos sobre la seguridad del fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas.

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 m de Fluconazol.

El fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que el fluconazol en altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.

Lactancia: el fluconazol pasa a la leche materna en concentraciones similares a la que se encuentra en plasma, por lo que no se recomienda su administración durante el período de lactancia.

Interacciones medicamentosas

ANTIMICON es un potente inhibidor del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y un inhibidor moderado de CYP3A4. Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionan a continuación, existe el riesgo de que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 administrados conjuntamente con fluconazol. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar estas combinaciones y los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. El efecto inhibidor de la enzima del fluconazol persiste 4-5 días después de la interrupción del tratamiento con fluconazol debido a la larga vida media del fluconazol.

Hipoglucemiantes orales: hipoglucemias clínicamente significativas pueden precipitarse con el uso de fluconazol con hipoglucemiantes orales.

El fluconazol reduce el metabolismo de la tolbutamida, gliburida y glipizida y aumenta la concentración plasmática de estos agentes. Cuando se usa **ANTIMICON** concomitantemente con estos u otros agentes hipoglucemiantes orales con sulfonilurea, las concentraciones de glucosa en sangre deben controlarse cuidadosamente y la dosis de sulfonilurea debe ajustarse según sea necesario.

Anticoagulantes de tipo cumarina: El tiempo de la protrombina puede aumentar en pacientes que reciben fluconazol y anticoagulantes de tipo cumarina de forma concomitante. En la experiencia posterior a la comercialización, al igual que con otros antifúngicos azólicos, se han notificado eventos de hemorragia (hematomas, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena) en asociación con aumentos en el tiempo de la protrombina en pacientes que reciben fluconazol al mismo tiempo que warfarina. Se recomienda un control cuidadoso del tiempo de la protrombina en pacientes que reciben **ANTIMICON** y anticoagulantes de tipo cumarina. Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.

Fenitoína: fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda un control cuidadoso de las concentraciones de fenitoína en pacientes que reciben **ANTIMICON** y fenitoína.

Ciclosporina: el fluconazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con o sin insuficiencia renal. Se recomienda un control cuidadoso de las concentraciones de ciclosporina y creatinina sérica en pacientes que reciben **ANTIMICON** y ciclosporina.

Rifampina: La rifampicina aumenta el metabolismo del fluconazol administrado simultáneamente. Dependiendo de las circunstancias clínicas, se debe considerar el aumento de la dosis de **ANTIMICON** cuando se administra con rifampicina.

Teofilina: el fluconazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina.

Terfenadina: debido a la aparición de arritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben antifúngicos azólicos junto con terfenadina, se han realizado estudios de interacción. El uso combinado de fluconazol en dosis de 400 mg o más con terfenadina está contraindicado.

Cisaprida: se han notificado casos de eventos cardíacos, incluida la torsade de pointes, en pacientes que recibieron conjuntamente fluconazol y cisaprida.

Astemizol: la administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol.

Rifabutina: ha habido informes de que existe una interacción cuando el fluconazol se administra concomitantemente con rifabutina, lo cual lleva a un aumento de los niveles séricos de rifabutina de hasta un 80%.

Voriconazol: evite la administración concomitante de voriconazol y fluconazol. Se recomienda controlar los eventos adversos y la toxicidad relacionada con el voriconazol; especialmente, si se inicia voriconazol dentro de las 24 horas posteriores a la última dosis de fluconazol.

Tacrolimus: El fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de tacrolimus administrado por vía oral hasta 5 veces debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en los intestinos. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando se administra tacrolimus por vía intravenosa. El aumento de los niveles de tacrolimus se ha asociado con nefrotoxicidad. La dosis de tacrolimus administrada por vía oral debe reducirse dependiendo de la concentración de tacrolimus.

Benzodiacepinas de acción corta: después de la administración oral de midazolam, el fluconazol produjo un aumento sustancial de las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser más pronunciado después de la administración oral de fluconazol que con fluconazol administrado por

vía intravenosa. Si las benzodiazepinas de acción corta, que son metabolizadas por el sistema del citocromo P450, se administran concomitantemente con fluconazol, se debe considerar la reducción de la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente.

El fluconazol aumenta el AUC de triazolam (dosis única) en aproximadamente un 50%, la Cmax en un 20-32%, y aumenta la t_{1/2} en un 25-50% debido a la inhibición del metabolismo del triazolam. Pueden ser necesarios ajustes de dosis de triazolam.

Anticonceptivos orales: es poco probable que el uso de dosis múltiple de fluconazol en estas dosis tenga un efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Pimozida: la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede resultar en la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede provocar una prolongación del intervalo QT y casos raros de torsade de pointes. La administración conjunta de fluconazol y pimozida está contraindicada.

Hidroclorotiazida: en un estudio de interacción farmacocinética, la administración conjunta de hidroclorotiazida en dosis múltiples a voluntarios sanos que recibieron fluconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería requerir un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en sujetos que reciben diuréticos concomitantes.

Alfentanilo: un estudio observó una reducción en el volumen de aclaramiento y distribución, así como la prolongación de T_{1/2} del alfentanilo después del tratamiento concomitante con fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de fluconazol del CYP3A4. Puede ser necesario un ajuste en la dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: el fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y la nortriptilina.

La dosis de amitriptilina/nortriptilina debe ajustarse, si fuera necesario.

Azitromicina: no hubo interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Carbamazepina: el fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento en la carbamazepina sérica del 30%. Existe el riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. El ajuste de la dosis de carbamazepina puede ser necesario dependiendo de las medidas de efecto/concentración.

Bloqueadores de los canales de calcio: ciertos antagonistas de los canales de calcio de la dihidropiridina (nifedipina, isradipina, amlodipina y felodipina) se metabolizan por el CYP3A4. El fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda el monitoreo frecuente de los eventos adversos.

Celecoxib: durante el tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), la C_{max} y el AUC de celecoxib aumentaron en un 68% y 134%, respectivamente. La mitad de la dosis de celecoxib puede ser necesaria cuando se combina con fluconazol.

Ciclofosfamida: la terapia de combinación con ciclofosfamida y fluconazol produce un aumento de la bilirrubina sérica y la creatinina sérica. La combinación puede usarse mientras se toma en cuenta el riesgo de un aumento de bilirrubina y creatinina en suero.

Fentanilo: en un estudio cruzado aleatorio con 12 voluntarios sanos se demostró que el fluconazol retrasó significativamente la eliminación del fentanilo. La concentración elevada de fentanilo puede conducir a la depresión respiratoria.

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

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: el riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta cuando el fluconazol se administra junto con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través del CYP3A4, como la atorvastatina y simvastatina, o del CYP2C9, como la fluvastatina. Si fuera necesaria una terapia concomitante, debe observarse al paciente para detectar síntomas de miopatía y rabdomiólisis y debe monitorizarse la creatinina quinasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa deben suspenderse si se observa un aumento marcado de la creatinina quinasa o si se diagnostica o sospecha una miopatía/rabdomiólisis.

Losartán: el fluconazol inhibe el metabolismo del losartán a su metabolito activo (E-3174), que es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de la angiotensina II que se produce durante el tratamiento con losartán. Los pacientes deben tener su presión arterial controlada continuamente.

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

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: la C_{max} y el AUC de flurbiprofeno aumentaron en un 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con fluconazol en comparación con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la C_{max} y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S(+)-ibuprofeno] aumentaron en un 15% y 82%, respectivamente, cuando el fluconazol se administró junto con ibuprofeno racémico (400 mg), en comparación con la administración de ibuprofeno racémico solo.

Aunque no se ha estudiado específicamente, el fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINE que se metabolizan por el CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda el

monitoreo frecuente de los eventos adversos y la toxicidad relacionada con los AINE. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los AINE.

Prednisona: los pacientes en tratamiento prolongado con fluconazol y prednisona deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspende el fluconazol.

Saquinavir: el fluconazol aumenta el AUC de saquinavir en aproximadamente un 50%, la Cmax en aproximadamente un 55% y disminuye el aclaramiento de saquinavir en aproximadamente un 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por parte de CYP3A4 y la inhibición de la P-glicoproteína. Puede ser necesario un ajuste de dosis de saquinavir.

Sirolimus: el fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus presumiblemente al inhibir el metabolismo de sirolimus a través de CYP3A4 y P-glicoproteína. Esta combinación se puede usar con un ajuste de dosis de sirolimus dependiendo de las medidas de efecto/concentración.

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

Zidovudina: el fluconazol aumenta la Cmax y el AUC de la zidovudina en un 84% y un 74%, respectivamente, debido a una disminución de aproximadamente el 45% en el aclaramiento oral de la zidovudina. La vida media de la zidovudina también se prolongó aproximadamente en un 128% después de la terapia de combinación con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas relacionadas con la zidovudina. Puede considerarse la reducción de la dosis de zidovudina.

REACCIONES ADVERSAS

En pacientes con Candidiasis Vaginal tratados con una dosis única:

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento observada en pacientes con candidiasis vaginal tratadas con una dosis única de 150 mg de fluconazol fueron: cefalea (13%), náuseas (7%), y dolor abdominal (6%). Otros efectos colaterales observados, con una incidencia igual o superior a 1%, incluyeron diarrea (3%), dispepsia (1%), mareo (1%), y distorsión del gusto (1%). La mayoría de los efectos colaterales fueron de grado leve a moderado.

Excepcionalmente se informaron reacciones de angioedema y de tipo anafiláctico con el uso comercial.

En pacientes con otras infecciones tratadas con dosis múltiples:

Las siguientes reacciones clínicas adversas relacionadas con el tratamiento se presentaron con una incidencia igual o superior a 1% en pacientes tratados con fluconazol durante un período igual o superior a 7 días: náuseas 3,7%, cefalea 1,9%, exantema 1,8%, vómitos 1,7%, dolor abdominal 1,7% y diarrea 1,5%.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con relación causal probable:

Hepatobiliares: en ensayos clínicos combinados con el uso comercial del medicamento se comunicaron casos esporádicos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con fluconazol (Ver ADVERTENCIAS). El espectro de estas reacciones hepáticas abarca desde elevaciones transitorias leves de las transaminasas hasta hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática clínica. En los estudios clínicos en pacientes tratados con fluconazol, la frecuencia total de aumento de las transaminasas séricas, por encima de 8 veces el límite normal superior fue de aproximadamente el 1%. Estos aumentos aparecieron en pacientes con graves cuadros clínicos de base (particularmente SIDA y tumores malignos), la mayoría de los cuales estaban polimedicados incluyendo medicamentos con conocido efecto hepatotóxico. La incidencia del aumento anormal de las transaminasas séricas fue mayor en los pacientes tratados simultáneamente con fluconazol y con uno o más de los siguientes medicamentos: rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico o hipoglucemiantes orales del grupo de la sulfonilurea.

Inmunológicas: se han comunicado casos muy esporádicos de anafilaxia.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con relación causal incierta:

Sistema Nervioso Central: convulsiones.

Dermatológicas: Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), asociado al tratamiento con Fluconazol; dermatitis exfoliativas incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica de la epidermis y alopecia.

Hemopoyéticas y Linfáticas: leucopenia, trombocitopenia.

Metabólicas: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha informado un sólo caso de sobredosis con fluconazol. Un paciente de 42 años infectado con el virus de inmunodeficiencia humana tuvo alucinaciones y manifestó un comportamiento paranoide luego de haber supuestamente ingerido 8200 mg de Fluconazol. El paciente tuvo que ser internado y su cuadro se resolvió en 48 horas.

En caso de sobredosis, deberá instituirse un tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico), según prescripción médica.

El fluconazol se excreta principalmente por la orina. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

Los efectos clínicos de la administración de altas dosis de fluconazol en ratones y ratas incluyeron una reducción en la motricidad y en la respiración, ptosis, lagrimeo, salivación, incontinencia urinaria, pérdida del reflujo de enderezamiento, y cianosis; en algunos casos la muerte estuvo precedida por convulsiones clónicas.

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 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIONES

ANTIMICON 50 mg: envases con 3, 8, 9, 15, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

ANTIMICON 100 mg: envases con 8, 10, 15, 30, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

ANTIMICON 150 mg: envases con 1, 2, 4, 8, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

ANTIMICON 200 mg: envases con 8, 10, 15, 30, 500 y 1.000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura ambiente desde 15 hasta 30°C., al abrigo de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro. D. Santarelli – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N° 54.333

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-92858306 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.27 16:47:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.27 16:47:35 -03:00