



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4972

BUENOS AIRES, 22 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009990-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NAXO C / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg, autorizado por el Certificado N° 42.298.

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 a fojas 194 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

49



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4972

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 49 a 108, desglosando de fojas 49 a 68, para la Especialidad Medicinal denominada NAXO C / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.298 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

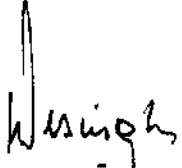
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009990-12-3

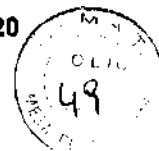
DISPOSICIÓN N°

4972

nc


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

9
G



PROYECTO DE PROSPECTO

**NAXO® C
FLUCONAZOL
Cápsulas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

COMPOSICION

Cada cápsula NAXO® C 50mg contiene:

Fluconazol 50,0 mg. Excipientes: Lactosa 30,00mg; Almidón de maíz 27,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 10,00 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Laurilsulfato de sodio 1,50 mg.

Cada cápsula NAXO® C 100mg contiene:

Fluconazol 100,0 mg. Excipientes: Lactosa 60,00mg; Almidón de maíz 55,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 20,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Laurilsulfato de sodio 2,00 mg.

Cada cápsula NAXO® C 150mg contiene:

Fluconazol 150,0 mg. Excipientes: Lactosa 90,00mg; Almidón de maíz 82,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 30,00 mg; Estearato de magnesio 4,50 mg; Laurilsulfato de sodio 3,00 mg.

Cada cápsula NAXO® C 200mg contiene:

Fluconazol 200,0 mg. Excipientes: Lactosa 120,00mg; Almidón de maíz 110,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 40,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg; Laurilsulfato de sodio 4,00 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: J02AC01.

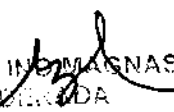
Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol.

INDICACIONES

NAXO® C se indica en las siguientes infecciones fúngicas (ver Características Farmacológicas).

NAXO® C está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Meningitis criptocócica (ver Advertencias y Precauciones).
- Coccidioidomycosis (ver Advertencias y Precauciones).
- Candidiasis invasiva.
- Candidiasis de mucosa incluyendo, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candiduria y candidiasis mucocutánea crónica.
- Candidiasis oral atrófica crónica (úlceras bucales por prótesis), si la higiene dental o tratamiento tópico no son suficientes.
- Candidiasis vaginal, aguda o recurrente, cuando la terapia local no es adecuada.
- Balanitis por cándida, cuando la terapia local no es adecuada.
- Dermatomicosis incluyendo *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *pitiriasis versicolor* e infecciones dérmicas por *candida*, cuando esté indicada la terapia sistémica.


CLAUDIA BRINDMANN
APOYADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.





• *tiña ungueal (onicomicosis)* cuando otros agentes no se consideran adecuados.
NAXO® C está indicado en adultos para la profilaxis de:

- Recaída de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recurrencia.
- Recaída de candidiasis orofaríngea o esofágica en pacientes infectados con VIH que están en alto riesgo de sufrir una recidiva.
- Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año).
- Profilaxis de las infecciones por candida en pacientes con neutropenia prolongada (por ejemplo, pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapia o pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas (ver Características Farmacológicas).

NAXO® C está indicado en recién nacidos a término, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad:

NAXO® C se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea, esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos.

NAXO® C se puede utilizar como terapia de mantenimiento para prevenir recaídas de meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencia (ver Advertencias y Precauciones).

La terapia podrá establecerse antes de que los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio se conozcan, sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, el tratamiento antiinfeccioso debe ajustarse en consecuencia. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antifúngicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El fluconazol es un agente antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediada por el citocromo P-450 del hongo, un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroides se correlaciona con la pérdida subsiguiente de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. El fluconazol ha demostrado ser más selectivo para enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos citocromo P-450 de diversos mamíferos.

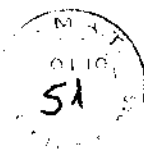
Se ha demostrado que fluconazol 50 mg al día administrado hasta 28 días no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en los hombres o la concentración de esteroides en mujeres en edad fértil. Fluconazol 200 mg a 400 mg al día no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta estimulada por ACTH en voluntarios sanos varones. Los estudios de interacción con antipirina indican que dosis únicas o múltiples de 50 mg de fluconazol no afectan su metabolismo.

Sensibilidad in vitro

In vitro, el fluconazol muestra actividad antifúngica frente a la mayoría de las especies de *Candida* clínicamente frecuentes (incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* muestra una amplia gama de sensibilidad, mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol.

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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APOLITERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



Relación PK/PD

En estudios con animales, existe una correlación entre los valores de la CIM y la eficacia contra las micosis experimentales debidas a *Candida* spp. En los estudios clínicos, hay 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 dosis y la respuesta clínica satisfactoria al tratamiento de candidiasis oral y en menor medida de la candidemia. Del mismo modo la curación es menos probable para las infecciones causadas por cepas con una CIM de fluconazol superior.

Mecanismo(s) de la resistencia

Candida spp ha desarrollado una serie de mecanismos de resistencia a los agentes antimicóticos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de estos mecanismos de resistencia presentan altas concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) a fluconazol que impactan negativamente la eficacia clínica e in vivo.

Se han notificado casos de superinfección con especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, que a menudo son inherentemente no susceptibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Estos casos pueden requerir una terapia antifúngica alternativa.

Puntos de corte (según EUCAST)

En base a los análisis de datos de farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD), la susceptibilidad *in vitro* y la respuesta clínica EUCAST-AFST (Comité Europeo de Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos-Subcomité de Pruebas de Susceptibilidad antifúngica) han determinado puntos de corte para fluconazol para especies de *Candida* (documento racional EUCAST Fluconazol (2007)-versión 2). Estos se han dividido en puntos de corte no relacionados con las especies, los cuales se determinaron, principalmente en base a datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CIM de especies específicas, y puntos de corte relacionados con las especies para aquellas especies más frecuentemente asociadas con la infección humana. Estos puntos de corte se proporcionan en la tabla a continuación:

Antifúngico	Puntos de corte relacionados con las especies (S≤/R>)					Puntos de corte ^A no relacionados con las especies S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	- - -	2/4	2/4	2/4

S=susceptible, R= Resistente

A= los puntos de corte no relacionados con las especies se han determinado, principalmente sobre la base de datos PK/PD y son independientes de la distribución de la CIM de especies específicas. Ellos son sólo para uso para organismos que no tienen puntos de corte específicos.

- = No se recomienda como prueba de sensibilidad dado que la especie es un blanco pobre para el tratamiento con el medicamento.

IE = No hay suficiente evidencia de que la especie en cuestión es un buen objetivo para la terapia con el medicamento

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol son similares tras la administración por vía intravenosa u oral.

Absorción

Tras la administración oral fluconazol se absorbe bien, y los niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) son más del 90% de los niveles alcanzados tras la administración intravenosa. La absorción oral no se ve afectada por la ingesta simultánea de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APOCÁLIPSA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. Nº 12261
 AstraZeneca S.A.

CH

producen entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Los niveles del noventa por ciento del estado estacionario se alcanzan a los 4-5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1) del doble de la dosis diaria habitual permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estacionario alrededor del día 2.

Distribución

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

El fluconazol alcanza buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En los pacientes con meningitis micótica, los niveles de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.

Se consiguen concentraciones altas de fluconazol en piel, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, epidermis, dermis y sudor ecrino. El fluconazol se acumula en el estrato córneo. A una dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol después de 12 días fue de 73 µg/g, y 7 días después del cese del tratamiento la concentración era todavía 5,8 µg/g. A la dosis del 150 mg una vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 fue de 23,4 µg/g, y 7 días después de la segunda dosis era todavía 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas después de 4 meses de una dosificación de 150 mg una vez a la semana, fue 4,05 µg/g en uñas sanas y 1,8 µg/g en uñas enfermas; y fluconazol fue aún medible en muestras de uñas 6 meses después del final de la terapia.

Biotransformación

El fluconazol se metaboliza en un grado menor. De una dosis radiactiva, sólo el 11% se excreta en una forma modificada en la orina. El fluconazol es un inhibidor selectivo de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). El fluconazol es también un inhibidor de la isoenzima CYP2C19.

Excreción

La vida media de eliminación plasmática del fluconazol es de aproximadamente 30 horas. La vía de eliminación principal es renal, con aproximadamente el 80% de la dosis administrada apareciendo en la orina como medicamento inalterado. El clearance del fluconazol es proporcional al clearance de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

La prolongada vida media de eliminación plasmática proporciona la base para la terapia de dosis única para la candidiasis vaginal, una vez al día y una vez por semana para otras indicaciones.

Farmacocinética en insuficiencia renal

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

Farmacocinética en niños

Se evaluaron datos farmacocinéticos para 113 pacientes pediátricos a partir de 5 estudios, 2 estudios de dosis única, 2 estudios de dosis múltiples, y un estudio en recién nacidos prematuros. Los datos de un estudio no fueron interpretables debido a cambios en la vía de la formulación a través del estudio. Los datos adicionales se obtuvieron de un estudio de uso compasivo.

Tras la administración de 2 a 8 mg/kg de fluconazol a niños entre las edades de 9 meses a 15 años, se encontró un AUC de aproximadamente 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para dosis de 1 mg/kg. La vida media de eliminación plasmática promedio del fluconazol varió entre 15 y 18 horas y el volumen de distribución fue de aproximadamente 880 ml/kg después de dosis múltiples. Se halló una vida media de eliminación plasmática mayor de fluconazol de aproximadamente 24 horas después de una dosis única. Esto es comparable con la vida media de eliminación plasmática del fluconazol después de una administración única de 3 mg/kg iv a niños de 11 días-11 meses de edad. El volumen de distribución en este grupo de edad fue de aproximadamente 950 ml/kg.

La experiencia con fluconazol en recién nacidos se limita a los estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros. La media de edad a la primera dosis fue de 24 horas (rango 9-36 horas) y el peso medio al nacer fue de 0,9 kg (rango de 0,75 a 1,10 kg) para 12 recién nacidos prematuros de gestación promedio de alrededor de 28 semanas. Siete pacientes completaron el protocolo, un máximo de cinco infusiones intravenosas de 6 mg/kg de fluconazol se administraron cada 72 horas. La vida media promedio (horas) fue de 74 (rango 44-185) en el día 1, la cual disminuyó con el tiempo a una media de 53 (rango 30-131) en el día 7 y 47 (rango 27-68) el día 13. El área bajo la curva (microgramos.h/ml) fue 271 (rango 173-385) el día 1 y se incrementó con un promedio de 490 (rango 292-734) el día 7 y disminuyó con una media de 360 (rango 167 - 566) el día 13. El volumen de distribución (ml/kg) fue 1183 (rango de 1070 a 1470) el día 1 y aumentó, con el tiempo, a una media de 1184 (rango de 510 hasta 2130) el día 7 y 1328 (rango de 1040 a 1680) en el día 13.

Farmacocinética en ancianos

Se realizó un estudio farmacocinético en 22 sujetos, de 65 años de edad o mayores que recibieron una dosis única de 50 mg por vía oral de fluconazol. Diez de estos pacientes estaban recibiendo simultáneamente diuréticos. La $C_{\text{máx}}$ fue de 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se produjo a las 1,3 horas después de la dosis. La AUC media fue de $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, y la de vida media terminal promedio fue de 46,2 horas. Estos valores de los parámetros farmacocinéticos son más altos que los valores análogos reportados para voluntarios varones jóvenes y sanos. La coadministración de los diuréticos no alteró significativamente el AUC o $C_{\text{máx}}$. Además, el clearance de creatinina (74 ml/min), el porcentaje de medicamento recuperado inalterado en orina (0-24 h, 22%) y las estimaciones del clearance renal de fluconazol (0,124 ml/min/kg) para los ancianos fueron generalmente más bajas que las de voluntarios más jóvenes. Así, la alteración de la disposición del fluconazol en los ancianos parece estar relacionada con la reducción de la función renal características de este grupo.

Datos pre-clínicos de seguridad

Los efectos en los estudios no clínicos se observaron solamente en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición de las personas, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Carcinogénesis

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses a dosis de 2,5, 5 ó 10 mg/kg/día (aproximadamente 27 veces la dosis recomendada en humanos). Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día presentaron una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares.

Toxicidad reproductiva

El fluconazol no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5, 25 ó 75 mg/kg.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

CA

No hubo efectos fetales a 5 ó 10 mg/kg, el aumento de las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y retrasos en la osificación se observaron a dosis de 25 y 50 mg/kg y más altas. A dosis que van desde 80 mg/kg a 320 mg/kg aumentó la letalidad embrionaria en ratas y las anomalías fetales incluyeron costillas onduladas, paladar hendido y osificación craneo-facial anormal.

El inicio del parto se retrasó ligeramente a 20 mg/kg por vía oral y se observaron distocia y prolongación del parto en algunas madres a 20 mg/kg y 40 mg/kg por vía intravenosa. La alteraciones en el parto se refleja mediante un aumento ligero en el número de crías que nacieron muertas y la disminución de la supervivencia neonatal a estos niveles de dosis. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad específica de la especie de disminución de estrógenos por altas dosis de fluconazol. Este cambio hormonal no se ha observado en mujeres tratadas con fluconazol (ver Características Farmacológicas).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis se basa en la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de las infecciones que requieren dosis múltiples debe continuarse hasta que los parámetros clínicos o pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha remitido. Un período de tratamiento inadecuado puede conducir a la recurrencia de la infección activa.

Adultos

Indicaciones	Posología	Duración del tratamiento	
Criptococosis	-Tratamiento de la meningitis criptocócica.	Dosis de carga: 400 mg el día 1 Dosis subsiguientes: 200 mg a 400 mg al día	Generalmente por lo menos 6 a 8 semanas. En infecciones potencialmente mortales la dosis diaria se puede aumentar a 800 mg
	-Terapia de mantenimiento para prevenir recaídas de la meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recurrencia.	200 mg diarios	Indefinido a una dosis diaria de 200 mg
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg	11 meses hasta 24 meses o más, dependiendo del paciente. Para algunas infecciones pueden considerarse 800 mg al día y, sobre todo para la enfermedad meningea

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODOCA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12291
AstraZeneca S.A.

ff



Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el día 1 Dosis subsiguientes: 400 mg al día	En general, la duración recomendada de la terapia para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo de cultivo de sangre y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	-Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el día 1 Dosis subsiguientes: 100 mg a 200 mg diarios	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con función inmune severamente comprometida se pueden utilizar períodos más largos
	-Candidiasis esofágica	Dosis de carga: 200 mg a 400 mg el día 1 Dosis subsiguientes: 100 mg a 200 mg diarios	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con función inmune severamente comprometida se pueden utilizar períodos más largos
	-Candiduria	200 mg a 400 mg diarios	7 a 21 días. En pacientes con función inmune severamente comprometida se pueden utilizar períodos más largos.
	-Candidiasis crónica atrófica	50 mg al día	14 días
	-Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg diarios	Hasta 28 días. Períodos más largos, dependiendo de la severidad de la infección o del compromiso inmune subyacente y la infección
Prevención de la recaída de candidiasis de la mucosa en pacientes infectados con VIH	-Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg diarios o 200 mg 3 veces por semana	Un período indefinido para los pacientes con inmunosupresión crónica
	Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg diarios o 200 mg	Un período indefinido para los pacientes

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

Handwritten mark



que están en alto riesgo de sufrir una recaída		3 veces por semana	por con inmunosupresión crónica
Candidiasis genital	-Candidiasis vaginal aguda -Balanitis cándida	150 mg por	Una sola dosis
	-Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (4 o más episodios al año).	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (días 1, 4, y 7), seguido una dosis semanal de 150 mg de mantenimiento	Dosis de mantenimiento: 6 meses.
Dermatomicosis	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , -Infecciones <i>Candida</i>	150 mg una vez por semana o 50 mg una vez al día por	2 a 4 semanas, <i>tinea pedis</i> puede requerir tratamiento por hasta 6 semanas
	- <i>Tiña versicolor</i>	300 mg a 400 mg una vez por semana	1 a 3 semanas
		50 mg una vez al día	2 a 4 semanas
	- <i>Tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez por semana	El tratamiento debe continuarse hasta que se sustituya la uña infectada (crezca uña no infectada). El nuevo crecimiento de las uñas de manos y pies normalmente requiere de 3 a 6 meses y 6 meses a 12, respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar ampliamente en los individuos, y por la edad. Después del tratamiento con éxito de largo plazo por infecciones crónicas, las uñas ocasionalmente permanecen desfiguradas.
Profilaxis de las infecciones <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia		200 mg a 400 mg	El tratamiento debe empezar varios días antes del inicio de la neutropenia y continuar durante 7

CLAUDIA BRUNO MAGNASSO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

Handwritten mark

prolongada

días después de la recuperación de la neutropenia, después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células por mm³.

Poblaciones especiales

Ancianos

La dosis debe ajustarse según la función renal (ver Insuficiencia renal).

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo la población pediátrica) con insuficiencia renal que recibirán dosis múltiples de fluconazol, debe administrarse una dosis inicial de 50 mg a 400 mg, basada en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis de carga inicial, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Clearance de creatinina (ml/min)	Porcentaje de la dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50 (sin diálisis)	50%
Diálisis regular	100% después de cada diálisis

Los pacientes en diálisis regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada diálisis, en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo a su clearance de creatinina.

Insuficiencia hepática

Hay datos disponibles limitados en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, el fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática (ver Advertencias y Precauciones – Reacciones Adversas).

Población pediátrica

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

Al igual que con infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. **NAXO® C** se administra como una dosis única diaria.

Para pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ver dosificación en Insuficiencia renal. La farmacocinética del fluconazol no se ha estudiado en la población pediátrica con insuficiencia renal (para recién nacidos a término, que a menudo exhiben inmadurez renal principalmente véase más adelante).

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

Indicación	Posología	Recomendaciones
- Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg /kg Dosis subsiguiente: 3 mg/kg al día	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar niveles de estado estacionario más rápidamente
- Candidiasis invasiva - Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg / kg al día	Dependiendo de la severidad de la enfermedad
- Terapia de mantenimiento para prevenir recaídas de la meningitis criptocócica en	Dosis: 6 mg / kg al día	Dependiendo de la severidad de la enfermedad

CLAUDIA BRUNO MAGNUSCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.





niños con alto riesgo de recurrencia		
- Profilaxis de <i>Candida</i> en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg al día	Dependiendo de la magnitud y la duración de la neutropenia inducida (ver posología de Adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años):

Dependiendo del peso y el desarrollo puberal, el prescriptor tendrá que evaluar qué posología (adultos o niños) es la más adecuada. Los datos clínicos indican que los niños tienen un clearance de fluconazol superior al observado para adultos. Una dosis de 100 mg, 200 y 400 en adultos corresponde a 3, 6 y 12 mg/kg de dosis en los niños para obtener una exposición sistémica comparable.

La seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en la población pediátrica no ha sido establecida. Los datos actuales de seguridad disponibles para otras indicaciones pediátricas se describen en la sección Reacciones Adversas. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imprescindible en los adolescentes (de 12 a 17 años de edad), la posología debe ser la misma que la posología de adultos.

Recién nacidos a término (de 0 a 27 días):

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos para apoyar esta posología en recién nacidos a término (ver Características Farmacológicas).

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Recién nacidos a término (0 a 14 días)	Debe administrarse la misma dosis en mg/kg que para lactantes, niños pequeños y los niños cada 72 horas	No debe superarse una dosis máxima de 12 mg / kg cada 72 horas
Recién nacidos a término (de 15 a 27 días)	Debe administrarse la misma dosis en mg/kg que para lactantes, niños pequeños y los niños cada 48 horas	No debe superarse una dosis máxlma de 12 mg / kg cada 48 horas

Método de administración

El fluconazol puede administrarse ya sea oralmente o por infusión intravenosa, siendo la ruta dependiente del estado clínico del paciente. En la transferencia de la vía intravenosa a la vía oral, o *viceversa*, no hay necesidad de cambiar la dosis diaria.

NAXO® C Cápsulas es sólo para uso oral. Las cápsulas deben tragarse enteras e independiente de la ingesta de alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos azólicos relacionados , o a cualquiera de los excipientes.

La administración concomitante de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben **NAXO® C** en dosis múltiples de 400 mg por día o superior basado en los resultados de un estudio de dosis múltiple de la interacción. La administración concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol (ver Advertencias y Precauciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

CLAUDIA BRUNO MAGNASO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.M. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

C

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Tinea capitis

El fluconazol se ha estudiado para el tratamiento de la *tinea capitis* en los niños. No demostró ser superior a la griseofulvina y la tasa de éxito global fue inferior al 20%. Por lo tanto, **NAXO® C** no debe utilizarse para la *tinea capitis*.

Criptococosis

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de la criptococosis de otros sitios (por ejemplo, criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosificación.

Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia del fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas, tales como *paracoccidioidomycosis*, *esporotricosis linfocutánea* e *histoplasmosis* es limitada, lo que impide que las recomendaciones específicas de dosificación.

Sistema renal

NAXO® C se debe administrar con precaución a pacientes con disfunción renal (ver Posología).

Sistema hepatobiliar

El fluconazol se debe administrar con precaución a pacientes con disfunción hepática.

NAXO® C se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática severa, incluyendo muertes, especialmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves. En los casos de hepatotoxicidad asociada a fluconazol, no se observó una relación evidente con la dosis diaria total, duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad por fluconazol ha sido reversible con la discontinuación de la terapia.

Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con fluconazol deben ser monitoreados estrechamente para detectar el desarrollo de un daño hepático más grave.

El paciente debe ser informado de los síntomas sugestivos de efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náuseas persistentes, vómitos e ictericia). El tratamiento de fluconazol debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe consultar a un médico.

Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluyendo el fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, se han dado casos muy raros de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes en pacientes que toman fluconazol. Estos informes incluyeron pacientes graves con múltiples factores de riesgo confundidores, tales como enfermedad cardíaca estructural, anormalidades electrolíticas y tratamiento concomitante que pueden haber contribuido a su aparición.

NAXO® C se debe administrar con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver Contraindicaciones y Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Halofantrina

Se ha demostrado que halofantrina prolonga el intervalo QTc a la dosis terapéutica recomendada y es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina no se recomienda (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
COORDINADORA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 42261
AstraZeneca S.A.

C

Reacciones dermatológicas

Los pacientes rara vez han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA son más propensos al desarrollo de reacciones cutáneas graves a muchos medicamentos. Si un rash, que se considera atribuible a fluconazol, se desarrolla en un paciente tratado por una infección fúngica superficial, la terapia con este medicamento debe ser discontinuado. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollan rash, deben ser monitoreados estrechamente e interrumpirse fluconazol si se desarrollan lesiones *bullosas* o *eritema* multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros se ha reportado anafilaxia (ver Contraindicaciones).

Citocromo P450

El fluconazol es un inhibidor potente del CYP2C9 y un inhibidor moderado del CYP3A4. El fluconazol también es un inhibidor de CYP2C19. Los pacientes tratados con **NAXO[®] C** que son tratados concomitantemente con medicamentos que tienen un margen terapéutico estrecho metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, deben ser monitorizados (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg por día con terfenadina debe ser cuidadosamente monitorizados (ver Contraindicaciones y Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

NAXO[®] C contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

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

Cisaprida: Han habido reportes de eventos cardiacos, incluyendo Torsade de Pointes en pacientes a los que se administraron conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado encontró que fluconazol 200 mg una vez al día y cisaprida 20 mg cuatro veces al día concomitantes produjeron un aumento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y la prolongación del intervalo QT. El tratamiento concomitante con fluconazol y cisaprida está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Terfenadina: Debido a la ocurrencia de graves arritmias cardíacas secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con antifúngicos azoles junto con terfenadina, se han realizado estudios de Interacción. Un estudio con una dosis de 200 mg diarios de fluconazol no demostró una prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en una dosis de 400 mg y 800 mg diarios de fluconazol demostró que fluconazol en dosis de 400 mg por día o más aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando se toman conjuntamente. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o mayores con terfenadina está contraindicado (ver Contraindicaciones). La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg por día con terfenadina debe ser cuidadosamente monitoreados.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el clearance del astemizol. Como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conducir a la prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración

concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Pimozida: Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con pimozida puede dar como resultado la inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede conducir a la prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Quinidina: Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede dar como resultado la inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsades de pointes. La administración concomitante de fluconazol y quinidina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Eritromicina: El uso concomitante de fluconazol y eritromicina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes) y muerte súbita cardíaca en consecuencia. La administración concomitante de fluconazol y eritromicina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

El uso concomitante de los otros medicamentos siguientes no está recomendado:

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio de la CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de aumentar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes) y muerte súbita cardíaca en consecuencia. Esta combinación debe evitarse (ver Advertencias y Precauciones).

El uso concomitante de los otros medicamentos siguientes conduce a precauciones y ajustes de dosis:

Efecto de otros medicamentos sobre fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina dio como resultado una disminución del 25% en el AUC y una vida media de fluconazol 20% más corta. En pacientes que reciben rifampicina concomitante, debe considerarse un incremento en la dosis de fluconazol.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que cuando fluconazol oral se administra conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce un deterioro clínicamente significativo de la absorción de fluconazol.

Efecto del fluconazol sobre otros medicamentos

El fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado del CYP3A4. Fluconazol también es un inhibidor de la isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación, hay un riesgo de aumento de la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 coadministrados con fluconazol. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se utilizan estas combinaciones y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. El efecto inhibitorio enzimático del fluconazol persiste 4-5 días después de suspender el tratamiento con fluconazol debido a la prolongada vida media de fluconazol (ver Contraindicaciones).

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante con fluconazol (400 mg) y alfentanilo intravenoso (20 mg/kg) en voluntarios sanos, el AUC₁₀ de alfentanilo aumentó 2 veces, probablemente a través de la inhibición de CYP3A4. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de alfentanilo.



Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y la nortriptilina. 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina pueden medirse al inicio de la terapia de combinación y después de una semana. La dosis de amitriptilina/nortriptilina debe ajustarse, si es necesario

Anfotericina B: La administración concomitante de fluconazol y la anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos mostró los siguientes resultados: un pequeño efecto aditivo antifúngico en la infección sistémica con *C. albicans*, ninguna interacción en la infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en la infección sistémica con *A. fumigatus*. No se conoce la importancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia post-comercialización, como con otros antifúngicos azólicos, se han reportado eventos hemorrágicos (hematomas, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria y melena) en asociación con el aumento del tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol concomitantemente con warfarina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol y warfarina el tiempo de protrombina se prolongó hasta dos veces, probablemente debido a una inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarínico concomitantemente con fluconazol el tiempo de protrombina deben ser monitoreado cuidadosamente. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de warfarina.

Benzodiazepinas (corta duración), es decir, midazolam, triazolam: Tras la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. La ingesta concomitante de fluconazol 200 mg y 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentó el AUC y la vida media de midazolam en 3,7 veces y 2,2 veces, respectivamente. Fluconazol 200 mg al día administrado conjuntamente con triazolam 0,25 mg por vía oral aumentó el AUC y la vida media de triazolam 4,4 veces y 2,3 veces, respectivamente. En el tratamiento concomitante con fluconazol se han observado efectos potenciados y prolongados de triazolam. Si la terapia concomitante de benzodiazepinas es necesaria en pacientes en tratamiento con fluconazol, se debe considerar a la disminución de la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deben ser controlados adecuadamente.

Carbamazepina: El fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se observó un aumento del 30% en carbamazepina sérica. Existe un riesgo de desarrollar toxicidad a carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina en función de las mediciones de concentración/efecto.

Bloqueantes de canales de calcio: Ciertos antagonistas de los canales del calcio (nifedipina, isradipina, amlodipina, verapamilo y felodipina) son metabolizados por CYP3A4. Fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente de eventos adversos.

Celecoxib: Durante la terapia concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), $C_{máx}$ y AUC de celecoxib aumentaron en un 68% y 134%, respectivamente. Puede ser necesaria la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con fluconazol.

Ciclofosfamida: La terapia de combinación con ciclofosfamida y fluconazol da como resultado un aumento en la bilirrubina sérica y creatinina sérica. La combinación se puede utilizar mientras se tome en cuenta el riesgo de aumento de la bilirrubina sérica y creatinina sérica.

Fentanilo: Se informó un caso fatal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción fluconazol-fentanilo. Además, se demostró en voluntarios



sanos que fluconazol retrasó la eliminación de fentanilo significativamente. Una concentración elevada de fentanilo puede conducir a depresión respiratoria. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de fentanilo.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa:

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta cuando se coadministra fluconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través del CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como la fluvastatina. Si la terapia concomitante es necesaria, el paciente deberá ser observado para detectar síntomas de miopatía y rhabdomiólisis y se deben monitorear la creatinquinasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se deben suspender si se observa aumento marcado de la creatinquinasa o se diagnostica o sospecha miopatía/rhabdomiólisis.

Inmunsupresores (por ej. ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):

Ciclosporina: El fluconazol aumenta significativamente la concentración y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante con fluconazol 200 mg al día y ciclosporina (2,7 mg/kg/día), se produjo un aumento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse reduciendo la dosis de ciclosporina en función de la concentración de ciclosporina.

Everolimus: Aunque no se ha estudiado *in vivo* o *in vitro*, el fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas de everolimus través de la inhibición de la enzima CYP3A4.

Sirolimus: El fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de sirolimus presumiblemente por inhibir el metabolismo de sirolimus a través de CYP3A4 y P-glicoproteína. Esta combinación puede utilizarse con un ajuste de la dosis de sirolimus en función de las mediciones de efecto/concentración.

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

Losartán: El fluconazol inhibe el metabolismo del losartán a su metabolito activo (E-31 74), que es responsable de la mayoría del antagonismo del receptor II de angiotensina que se produce durante el tratamiento con losartán. Los pacientes deben tener su presión arterial controlada en forma continua.

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

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos:

La $C_{máx}$ y el AUC de flurbiprofeno aumentaron en un 23% y 81%, respectivamente, cuando se coadministró con fluconazol en comparación con la administración de flurbiprofeno solo. Del mismo modo, la $C_{máx}$ y AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] se incrementaron en un 15% y 82%, respectivamente, cuando fluconazol se coadministró 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 AINEs que son metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, naproxeno, el lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Se recomienda el monitoreo frecuente para detectar eventos adversos y toxicidad relacionados con AINEs. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de AINE.

Fenitoína: El fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración repetida concomitante de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína por vía intravenosa, provocó un aumento del AUC₂₄ de fenitoína en un 75% y la C_{min} en un 128%. Con la administración concomitante, los niveles séricos de la concentración de fenitoína deben ser monitorizados con el fin de evitar la toxicidad de la fenitoína.

Prednisona: Hubo un reporte de un caso de un paciente trasplantado de hígado tratados con prednisona que desarrolló insuficiencia aguda de la corteza suprarrenal cuando se suspendió un tratamiento de tres meses con fluconazol. La interrupción del fluconazol, presumiblemente causó una actividad mayor de CYP3A4 lo cual condujo a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con fluconazol y prednisona deben ser vigilados cuidadosamente para detectar insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se interrumpe el fluconazol.

Rifabutina: El fluconazol aumenta las concentraciones séricas de rifabutina, conduciendo al aumento en el AUC de rifabutina hasta un 80%. Se han notificado casos de uveítis en pacientes a los que el fluconazol y rifabutina se administraron conjuntamente. En la terapia de combinación, los síntomas de toxicidad por rifabutina deben ser tomados en consideración.

Saquinavir: El fluconazol incrementa el AUC y la C_{máx} de saquinavir con aproximadamente el 50% y 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por CYP3A4 y la inhibición de la glicoproteína-P. La interacción con saquinavir/ritonavir no ha sido estudiada y podría ser más marcado. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: El fluconazol ha demostrado prolongar la vida media en sérica de sulfonilureas orales administradas concomitantemente (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, glicipizida, tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda el monitoreo frecuente de la glucemia y la reducción adecuada de la dosis de sulfonilurea durante la coadministración.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado por placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días dio lugar a una disminución del 18% en la tasa de clearance plasmático medio de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o que están de algún modo en mayor riesgo de toxicidad por teofilina deben ser observados para detectar signos de toxicidad de teofilina, mientras estén recibiendo fluconazol. La terapia debe ser modificada si se desarrollan signos de toxicidad.

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 producir neurotoxicidad, que es posiblemente debido a un efecto inhibidor de la CYP3A4.

Vitamina A: Basado en el informe de un caso en un paciente que recibió terapia de combinación con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol, y desarrollo reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central en forma de pseudotumor cerebral, que desapareció después de la interrupción del tratamiento con fluconazol. Esta combinación puede ser utilizada, pero debe tenerse en cuenta la incidencia de efectos adversos relacionados con SNC.

Voriconazol: (CYP2C9 y el inhibidor de CYP3A4): La coadministración de voriconazol por vía oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg en el día 1, luego 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 sujetos varones sanos dio como resultado un aumento en la C_{máx} y AUC_r de voriconazol en un promedio de 57% (IC 90%: 20%, 107%) y el 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. La reducción de

la dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol que elimina este efecto no ha sido establecida. Se recomienda monitorear para detectar eventos adversos asociados voriconazol si voriconazol se utiliza de forma secuencial después de fluconazol.

Zidovudina: El fluconazol aumenta la $C_{máx}$ y el AUC de zidovudina en un 84% y 74%, respectivamente, debido a un 45% de disminución del clearance de zidovudina oral. La vida media de zidovudina se prolongó igualmente por aproximadamente 128% después de la terapia de combinación con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitorizados para detectar desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede considerarse la reducción de la dosis de zidovudina.

Azitromicina: Un estudio cruzado de tres vías, abierto, aleatorizado, en 18 sujetos sanos evaluó el efecto de una dosis única de 1200 mg de azitromicina por vía oral sobre la farmacocinética de una dosis única por vía oral de 800 mg de fluconazol, así como los efectos del fluconazol sobre la farmacocinética de la azitromicina. No hubo interacciones farmacocinéticas significativas entre el fluconazol y la azitromicina.

Anticonceptivos orales: Se realizaron dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado con dosis múltiples de fluconazol. No se observaron efectos relevantes sobre el nivel de la hormona en el estudio con 50 mg de fluconazol, mientras que a 200 mg al día, las AUC de etinilestradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. Así, el uso de múltiples dosis de fluconazol a estas dosis es poco probable que tenga un efecto sobre la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

Los datos de varios cientos de mujeres embarazadas tratadas con dosis estándar (<200 mg/día) de fluconazol, administrado como una dosis única o como dosis repetida en el primer trimestre, no muestran reacciones adversas en el feto.

Ha habido informes de anomalías congénitas múltiples (Incluyendo braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior gigante, curvatura femoral y sinostosis radio-humeral) en recién nacidos cuyas madres fueron tratadas durante al menos tres meses o más con dosis altas (400-800 mg al día) de fluconazol para la coccidioidomicosis. La relación entre el uso de fluconazol y estos eventos no está clara.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Características Farmacológicas).

El fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

El fluconazol en dosis altas y/o en regímenes prolongados no debe utilizarse durante el embarazo, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Lactancia

El fluconazol pasa a la leche materna para alcanzar concentraciones inferiores a las del plasma. La lactancia materna puede mantenerse después de un solo uso de una dosis estándar de 200 mg de fluconazol o menos. La lactancia materna no se recomienda después del uso repetido o de altas dosis de fluconazol.

Fertilidad

El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas machos o hembras (ver Características Farmacológicas)

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos del fluconazol sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.



Los pacientes deben ser advertidos de la posible aparición de mareos o convulsiones (ver Reacciones Adversas), mientras toman **NAXO® C** y deben ser advertidos de no conducir o manejar máquinas si aparece alguno de estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

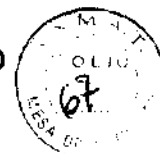
Las reacciones adversas más frecuentemente (> 1/10) informadas son dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y rash

Las reacciones adversas siguientes se han observado y reportado durante el tratamiento con fluconazol con las frecuencias siguientes: Muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); rara (≥1/10000 a <1/1000); y muy rara. (<1/10000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Convulsiones, parestesias, mareos, alteración del gusto	Temblores
Trastornos auditivos y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			Torsade de pointes (ver Adv. y Prec.), prolongación del intervalo QT (ver Adv. y Prec.)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas	Constipación, dispepsia, flatulencia, boca seca	
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ver Adv. y Prec.), aspartato aminotransferasa	Colestasis (ver Adv. y Prec.), ictericia (ver Adv. y Prec.), bilirrubina aumentada (ver	Insuficiencia hepática (ver Adv. y Prec.), necrosis hepatocelular (ver Adv. y Prec.), hepatitis (ver Adv. y

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. Nº 12261
 AstraZeneca S.A.

CH



	aumentada (ver Adv. y Prec.), fosfatasa alcalina aumentada (ver Adv. y Prec.)	Adv. y Prec.)	Prec.), daño hepatocelular (ver Adv. y Prec.)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash (ver Adv. y Prec.)	Erupción farmacológica (ver Adv. y Prec.), urticaria (ver Adv. y Prec.), prurito, aumento de la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica (ver Adv. y Prec.), síndrome Stevens-Johnson (ver Adv. y Prec.), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver Adv. y Prec.), dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia	
Trastornos generales y del lugar de administración		fatiga, malestar general, astenia, fiebre	

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio registrados durante los ensayos clínicos pediátricos, con exclusión de la indicación de la candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

SOBREDOSIS

Se han notificado casos de sobredosis con fluconazol y se han reportado de forma concomitante alucinación y conducta paranoide.

En el caso de sobredosis, puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado gástrico si es necesario).

El fluconazol se excreta ampliamente en la orina, forzar el volumen de diuresis probablemente aumente la tasa de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

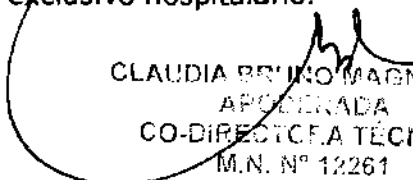
MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

NAXO® C 50mg y NAXO® C 200mg: Envases conteniendo: 7, 14, 30, 60, 500 y 1000 cápsulas siendo los 2 últimos de Uso exclusivo hospitalario.

NAXO® C 100mg y NAXO® C 150 mg: Envases conteniendo: 1, 2, 4, 7, 14, 30, 60, 500 y 1000 cápsulas siendo los 2 últimos de Uso exclusivo hospitalario.


 CLAUDIA BRISO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 12261
 AstraZeneca S.A.

CH



MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

4972

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.298

AstraZeneca S.A., Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.
Elaborado en: Int. Tomkinson 2054 - Beccar, Buenos Aires.

Fecha de revisión: Mayo 2012
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: 11/2011 www.medicines.org.uk/emc/medicine/1458/SPC/

Handwritten mark


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.