



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-65981982-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-65981982-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GYNERIUM UD / FLUCONAZOL - SECNIDAZOL compuesta por COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 150 mg; aprobada por Certificado N° 48.608 y CAPSULAS, SECNIDAZOL 500 mg; aprobada por Certificado N° 37.201.

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 IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal GYNERIUM UD / FLUCONAZOL - SECNIDAZOL compuesta por COMPRIMIDOS, FLUCONAZOL 150 mg y CAPSULAS, SECNIDAZOL 500 mg; el nuevo

proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-52843067-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-52843283-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en los Certificados Nros.: 48.608 y 37.201, cuando los mismos se presenten acompañados de la presente Disposición.

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

EX-2018-65981982-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.01 11:45:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 11:45:49 -0300'

PROYECTO DE FOLLETO INTERNO

GYNERIUM® UD
FLUCONAZOL
SECNIDAZOL

Cápsulas 150 mg.
Comprimidos 500 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada cápsula de FLUCONAZOL contiene:

Fluconazol	150	mg.
Excipientes	c.s.	

Cada comprimido de SECNIDAZOL contiene:

Secnidazol	500	mg.
Excipientes	c.s.	

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tricomonicida y antimicótico

Código ATC J01RA07

INDICACIONES:

Tratamiento de las infecciones del tracto urogenital provocadas por Cándidas y Tricomonas.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Fluconazol

ACCION FARMACOLOGICA

Fluconazol, miembro de la clase triazol de los antifúngicos, es un inhibidor potente y selectivo de las enzimas fúngicas necesarias para la síntesis del ergosterol.

FLUCONAZOL es un inhibidor altamente selectivo de la alta desmetilación de la Citocromo P-450 esteroles C 14 fúngica.

Esto genera la acumulación de la alta metil esteroides lo que explicaría la actividad antifúngica de la droga.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Farmacocinética y metabolismo: Las propiedades farmacocinéticas del Fluconazol son similares tanto en la administración intravenosa como en la oral. En voluntarios sanos la biodisponibilidad de la administración oral de Fluconazol es superior al 90% en comparación con la administración intravenosa. El pico máximo de concentración plasmática (Cmax) en voluntarios sanos en ayunas ocurre entre 1 y 2 horas con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas (promedio 20-50 horas) luego de la administración oral.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A. APN-DGA#ANMAT
JORGE GRANDOSO
Apoderado

En voluntarios sanos en ayunas a los que se les suministraron dosis únicas de Fluconazol de 400 mg resultó una Cmax media de 6.72 µg/ml (promedio: 4.12 a 8.08 µg/ml) y luego de la administración de dosis (únicas de 50-400 mg, la concentración plasmática de Fluconazol y el AUC fueron proporcionales a las dosis.

La administración oral de dosis (única de 150 mg de Fluconazol a mujeres en período de lactancia resultó en una Cmax media de 2.61 µg/ml (promedio: 1.57 a 3.65 µg/ml).

La meseta es alcanzada entre los 5 y 10 días siguiendo administraciones orales de dosis de 50-400 mg diarias. La administración de una dosis de carga (en un día) del doble de la dosis diaria usual determino concentraciones plasmáticas cercanas a la meseta durante el segundo día.

El volumen aparente de distribución de Fluconazol se aproxima al total del agua corporal.

La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%). Continuando ya sea con dosis simple como con dosis múltiple por más de 14 días. Fluconazol penetra en todos los fluidos corporales estudiados. En voluntarios sanos, las concentraciones de Fluconazol en saliva fueron iguales o levemente mayores que las concentraciones plasmáticas, independientemente de la dosis, la forma de administración o la duración del tratamiento. En pacientes con meningitis fúngica, las concentraciones de Fluconazol en el LCR son de aproximadamente 80% de la correspondiente concentración plasmática.

Una dosis única oral de 150 mg de Fluconazol administrada a 27 pacientes penetro en el tejido vaginal, resultando la tasa tejido/plasma en 0.94 a 1.14 luego de las primeras 48 horas de la administración de la dosis.

Una dosis única oral de 150 mg de Fluconazol administrada a 27 pacientes penetró en el flujo vaginal, resultando la tasa flujo plasma en 0.36 a 0.71 luego de las primeras 72 horas de la administración de la dosis.

En voluntarios sanos, Fluconazol es eliminado primariamente por excreción renal, aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece en la orina como droga integra. Alrededor del 11 % de la dosis se excreta en la orina como metabolitos.

La farmacocinética del Fluconazol es apreciablemente afectada por la reducción en la función renal. Hay una relación inversa entre la vida media de eliminación y el clearance de creatinina. En pacientes con disfunción renal es necesario reducir la dosis de Fluconazol. (Ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Una sesión de hemodiálisis de 3 horas disminuye la concentración plasmática en aproximadamente el 50%.

En voluntarios sanos, la administración de FLUCONAZOL (promedio de dosis desde 200 a 400 mg una vez a/ día por más de 14 días) se asoció con pequeños e inconsistentes efectos en las concentraciones de testosterona, concentraciones de corticosteroides endógenas y respuesta de los corticoides endógenos en estimulación con ACTH.

Secnidazol

Secnidazol es un antibiótico derivado del 5-nitroimidazol, de vida media prolongada, con actividad terapéutica en la tricomoniasis, amebiasis e infecciones por bacterias anaerobias.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A. APN-DGA#ANMAT
JORGE GRANDOSO
Apoderado

El mecanismo de acción de los nitroimidazoles no es completamente conocido. Presumiblemente, la droga es reducida por las proteínas intracelulares transportadoras de electrones, dando lugar a la formación de compuestos radicales libres que dañan diversas estructuras celulares, tales como proteínas, membranas celulares y ADN, de los microorganismos susceptibles.

Farmacocinética: Luego de la administración oral de una única dosis de 2 g de Secnidazol el pico sérico máximo se alcanza a las 3 horas, siendo la vida media plasmática de aproximadamente 25 horas. La eliminación, esencialmente urinaria, es lenta (el 50% de la dosis es excretada en 120 horas). El Secnidazol atraviesa la placenta y pasa a la leche materna.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

El tratamiento de la tricomoniasis urogenital consiste en una única toma de 4 comprimidos juntos de Secnidazol 500 mg (2 gramos en total) preferentemente con una comida principal. El tratamiento de la candidiasis vaginal con Fluconazol consiste en una única toma de una cápsula de 150 mg de Fluconazol ingerida en cualquier momento del día, con o sin comida.

Cuando deban ingerirse ambos tratamientos en los casos de vaginitis mixta, se aconseja separar la toma de los comprimidos de Secnidazol con la toma de la cápsula de Fluconazol por un intervalo de al menos 4 horas.

No deben ingerirse bebidas alcohólicas durante el tratamiento con GYNERIUM® UD incluyendo los 3 días posteriores a la terminación del mismo. Fluconazol:

Poblaciones especiales:

Pacientes ancianos: la dosis de Fluconazol debe ser ajustada en base a su función renal (ver insuficiencia renal)

Disfunción hepática: Hay limitada evidencia en pacientes con insuficiencia hepática. Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos: Una dosis máxima de Fluconazol de 400 mg diarios no debe ser excedido en la población pediátrica. Al igual que las infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica. Fluconazol se administra como una dosis única diaria. Para pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver insuficiencia renal), la farmacocinética de Fluconazol no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia para la indicación de Fluconazol para candidiasis genital en población pediátrica no ha sido establecida. Si el tratamiento con Fluconazol resulta imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años de edad), la posología debería ser la misma que en adultos.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustes de posología de Fluconazol para terapias de dosis única. En pacientes (incluidas la población pediátrica) con insuficiencia renal que recibirán múltiples dosis de Fluconazol, una dosis inicial de 50 mg a 400 mg debe ser administrada, basada en la recomendación diaria de dosis para la indicación. Luego de esta dosis inicial, la dosis diaria (acorde a la indicación) debe ser basada en la siguiente tabla:

Clearance de creatinina	% de dosis recomendada
>50	100%
≤ 50 (sin diálisis)	50%

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A. APN-DGA#ANMAT
 JORGE GRANDOSO
 Aprobado

Diálisis regular

100% luego de cada diálisis

Los pacientes en diálisis regular deben recibir el 100% de la dosis recomendada de Fluconazol luego de cada diálisis; en los días que no dializan, los pacientes deben recibir una dosis reducida acorde a su clearance de creatinina.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo y lactancia.

Hipersensibilidad conocida al Secnidazol y/o a los derivados imidazólicos.

FLUCONAZOL no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al Fluconazol o compuestos azólicos relacionados.

Está contraindicada la coadministración de terfenadina y de medicamentos que prolonguen el intervalo QT y que sean metabolizados por el citocromo P450 (CYP) 3A4 tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes bajo tratamiento con FLUCONAZOL (ver Interacciones medicamentosas).

No debe utilizarse en niños menores de 12 años

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Fluconazol

En ciertos pacientes se observaron anomalías de las funciones hepáticas, renales, hematológicas y otras en los tests de la función bioquímica durante el tratamiento con FLUCONAZOL, aunque es incierta la importancia clínica y su relación con el tratamiento.

Raramente, los pacientes que fallecieron por graves patologías subyacentes habiéndoseles administrado múltiples dosis de FLUCONAZOL presentaron hallazgos postmortem que incluyeron necrosis hepática. Estos pacientes recibían múltiples medicamentos concomitantes, algunos de reconocida hepatotoxicidad potencial y/o bien padecían patologías subyacentes que podían haber causado la necrosis hepática. En consecuencia, ya que no puede excluirse una relación causal con FLUCONAZOL debe evaluarse el porcentaje de riesgo beneficio del tratamiento continuo con FLUCONAZOL en los pacientes en los que se produce un significativo incremento de las enzimas hepáticas. Raramente los pacientes desarrollaron reacciones cutáneas exfoliativas, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica durante el tratamiento con Fluconazol. Los pacientes con SIDA son más propensos al desarrollo de reacciones cutáneas graves a muchas drogas.

Si se manifiesta sarpullido en un paciente tratado por una infección fúngica superficial que puede ser atribuido a FLUCONAZOL, deberá suspenderse el tratamiento con el mismo.

Algunos azoles, incluyendo el Fluconazol, se han asociado con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT y torsada de pointes en pacientes toando Fluconazol. Estos reportes incluyen pacientes seriamente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como daño estructural cardiovascular, anormalidades en los electrolitos y tratamiento concomitante que quizá tuvieron contribución.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A. APN-DGA#ANMAT
JORGE GRANDOSO
Apoderado

El Fluconazol debería ser administrado con precaución en pacientes con estas condiciones pro arrítmica potenciales. Está contraindicada la administración de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y sean metabolizados por el citocromo P450 (CYP) 3A4.

Secnidazol:

Se han descrito cuadros de crisis convulsivas y neuropatía periférica en pacientes tratados con metronidazol. En razón de la relación química estructural entre el metronidazol y el Secnidazol, se aconseja que este último sea administrado con cautela en pacientes con epilepsia o neuropatía periférica.

Candidiasis vulvovaginal: el uso de Secnidazol puede resultar en candidiasis vulvovaginal, en estudios clínicos de mujeres no embarazadas con vaginosis bacteriana, se detectó candidiasis vulvovaginal en 19/197 (9.6%) de pacientes que recibieron 2g de Secnidazol frente a 2.9% que recibieron placebo.

Riesgo potencial de carcinogénesis: carcinogénesis ha sido vista en ratones y ratas tratadas crónicamente con derivados de nitroimidazol, el cual se relaciona estructuralmente con Secnidazol. No está claro si los hallazgos tumorales positivos en la vida de los roedores con nitroimidazoles se vinculan con riesgo a pacientes tomando una única dosis de Secnidazol.

Resistencia a la droga: prescribir Secnidazol en la ausencia de prueba u alta sospecha clínica de infección bacteriana o ante una indicación profiláctica no otorga beneficios al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al tratamiento

Embarazo: Asociación entre el uso de Fluconazol en el embarazo e incidencia de aborto espontáneo: En Europa se realizó un estudio de cohortes, basado en un registro nacional danés de pacientes, para estudiar la relación entre la administración de Fluconazol oral en embarazadas y 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 de 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 de Fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a altas dosis y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas. Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que Fluconazol a altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales. No se debe administrar Secnidazol durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre de gestación.

Lactancia: Fluconazol se encuentra en la leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas, por lo que no se recomienda su administración en madres lactantes. No obstante con la administración de dosis menores a 200 mg en dosis únicas no debería suspenderse la lactancia. Se recomienda suspender la lactancia tras la administración de dosis altas o repetidas de Fluconazol. Secnidazol alcanza en la leche materna una concentración similar a la de la sangre materna, por lo que no debe administrarse a mujeres

lactantes. En caso de utilizarlos discontinuar la lactancia por 96 horas luego de la administración de Secnidazol.

Uso pediátrico: Fluconazol: no está indicado su uso en niños menores de 12 años.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de sufrir discinesias o convulsiones mientras toman Fluconazol y deberán ser avisados de no conducir u operar maquinas si algunos de estos síntomas acurren.

Insuficiencia adrenal: ketoconazol es conocido como potencial causante de insuficiencia adrenal, y esto también podría considerarse raramente como aplicable a Fluconazol.

Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento con Secnidazol, incluyendo los 3 días posteriores a la terminación del mismo. Debe evaluarse cuidadosamente el uso de Secnidazol en pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Interacciones medicamentosas:

Fluconazol:

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Cisaprida: Ha habido informes de eventos cardíacos incluyendo torsades de pointes en pacientes a los que se coadministró Fluconazol y cisaprida. En un estudio controlado se encontró que la administración concomitante de Fluconazol 200 mg una vez al día con cisaprida 20 mg cuatro veces al día produjo un significativo aumento en los niveles plasmáticos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben Fluconazol.

Terfenadina: Debido a la producción de arritmias severas secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que recibían antifúngicos azólicos en conjunción con terfenadina, se realizaron estudios de interacción.

Un estudio con una dosis diaria de 200 mg de Fluconazol no demostró una prolongación del intervalo QTc. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de Fluconazol demostró que Fluconazol administrado en dosis de 400 mg por día o mayores aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina al ser tomado concomitantemente. El uso combinado de Fluconazol, a dosis de 400 mg o mayores, con terfenadina está contraindicado. La coadministración de Fluconazol a dosis menores que 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente.

Astemizol: La administración concomitante de Fluconazol con astemizol puede disminuir la depuración del astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede conllevar la prolongación del QT y con poca frecuencia torsades de pointes. La administración conjunta de Fluconazol y astemizol está contraindicada.

Pimozida: Si bien no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de Fluconazol con pimozida puede dar lugar a la inhibición del metabolismo de la pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de la pimozida puede conllevar la prolongación del QT y unos pocos casos de

torsades de pointes. La administración conjunta de Fluconazol y pimozida está contraindicada.

Quinidina: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de Fluconazol con quinidina puede producir la inhibición del metabolismo de la quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y con raros casos de Torsade de Pointes. La administración concomitante de Fluconazol y quinidina está contraindicada

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 en consecuencia muerte cardíaca súbita. La administración concomitante de Fluconazol y eritromicina está contraindicado). El uso concomitante de los siguientes medicamentos conlleva a tomar precauciones y hacer ajustes de la dosis:

Efecto de otros medicamentos sobre el Fluconazol:

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de hidroclorotiazida en dosis múltiples a voluntarios sanos que recibieron Fluconazol, incrementó las concentraciones plasmáticas de Fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debería necesitar un cambio en el régimen de dosis de Fluconazol en los sujetos que reciben concomitantemente diuréticos, a pesar de lo cual se debe tener en cuenta.

Rifampicina: La administración concomitante de Fluconazol con rifampicina produce una disminución del 25% de la AUC y disminuye en un 20% la vida media del Fluconazol. En los pacientes que reciben concomitantemente rifampicina, se debe considerar un aumento en la dosis de Fluconazol.

Efecto de Fluconazol sobre otros medicamentos:

El Fluconazol es un potente inhibidor de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) y un inhibidor moderado de CYP3A4. Además de las interacciones observadas/documentadas que se mencionaron arriba, existe el riesgo de que aumente la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 administrado conjuntamente con Fluconazol. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se usan estas combinaciones y los pacientes se deben someter a estrecha vigilancia. La enzima que inhibe el efecto del Fluconazol persiste durante 4-5 días después de la interrupción del tratamiento con Fluconazol debido a la larga vida media del Fluconazol.

Alfentanil: En un estudio se observó una reducción de la depuración y el volumen de distribución así como la prolongación del $T_{1/2}$ del alfentanil luego del tratamiento concomitante con el Fluconazol. Un posible mecanismo de acción es la inhibición de CYP3A4 causada por el Fluconazol. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de alfentanil.

Amitriptilina, nortriptilina: El Fluconazol aumenta el efecto de la amitriptilina y la nortriptilina. La 5-nortriptilina y/o la S-amitriptilina se pueden medir al comienzo de la terapia combinada y después de una semana. Se deberá ajustar la dosificación de amitriptilina/nortriptilina si es necesario.

Anfotericina B: La administración concurrente de Fluconazol y anfotericina B en ratones infectados normales e inmunosuprimidos arrojó los siguientes resultados: Un pequeño efecto antimicótico aditivo en la infección sistémica con *C. albicans*, ausencia de interacción en infección intracraneal con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos fármacos en la infección sistémica con

Aspergillus fumigatus. Se desconoce el significado clínico de los resultados obtenidos en estos estudios.

Anticoagulantes: En un estudio de interacción, el Fluconazol incrementó el tiempo de protrombina (12%) luego de la administración de anticoagulantes Warfarínicos en pacientes Masculinos sanos. En la experiencia post comercialización, se han informado, como con otros azoles antifúngicos, eventos de sangrado (equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria, melena), asociados con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben Fluconazol concomitantemente con warfarina. Se debe controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes tipo cumarina. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de warfarina.

Azitromicina: Un estudio abierto randomizado cruzado de tres vías en 18 pacientes sanos, evaluó el efecto de una dosis oral de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una dosis oral de 800 mg de Fluconazol así como también los efectos de Fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo una interacción farmacocinética importante entre Fluconazol y azitromicina.

Benzodiazepinas (de acción corta): Luego de la administración oral de midazolam, el Fluconazol causó aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicomotores. Este efecto sobre midazolam parece ser más pronunciado luego de la administración oral de Fluconazol que con Fluconazol administrado por vía intravenosa. Si se necesita una terapia concomitante con benzodiazepinas en pacientes que son tratados con Fluconazol, se debe considerar disminuir la dosis de benzodiazepinas y se deben controlar apropiadamente a los pacientes.

El Fluconazol aumenta el AUC del triazolam (dosis única) en aproximadamente 50%, la $C_{máx}$ en 20-32% y el $T_{1/2}$ en 25-50% debido a la inhibición del metabolismo del triazolam. Puede ser necesario hacer el ajuste de la dosificación de triazolam.

Carbamazepina: El Fluconazol inhibe el metabolismo de la carbamazepina y se ha observado un aumento del 30% en la concentración sérica de la carbamazepina. Existe el riesgo de que sobrevenga toxicidad de la carbamazepina. Se puede requerir ajustar la dosificación de la carbamazepina dependiendo de las mediciones de la concentración/efecto.

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

Celecoxib: Durante el tratamiento concomitante con Fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg) la $C_{máx}$ y el AUC del celecoxib aumentaron 68% y 134%, respectivamente. Se puede necesitar la mitad de la dosis de celecoxib cuando se combina con Fluconazol.

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración y el AUC de la ciclosporina. Esta combinación se puede usar reduciendo la dosificación de la ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Ciclofosfamida: La terapia combinada de ciclofosfamida y Fluconazol da lugar a un aumento de las bilirrubinas séricas y la Creatinina sérica. La combinación se

puede usar pero teniendo en cuenta el riesgo del aumento de las bilirrubinas séricas y la Creatinina sérica.

Fentanilo: Se informó un caso mortal de una posible interacción fentanilo-fluconazol. El autor consideró que el paciente falleció por intoxicación con fentanyl. Además, en un estudio aleatorizado cruzado con doce voluntarios sanos se demostró que el Fluconazol retrasó significativamente la eliminación del fentanyl. La concentración elevada de fentanyl puede conducir a depresión respiratoria.

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4, incrementando el riesgo de cardiotoxicidad (intervalo QT prolongado. Torsada de puntas) y consecuentemente muerte súbita. Esta combinación debe ser evitada.

Amiodarona: la administración conjunta de Fluconazol con amiodarona puede incrementar la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto debe utilizarse precaución al combinarse estas drogas, notablemente con dosis altas de Fluconazol (800 mg).

Inhibidores de la reductasa de HMG.CoA:

El riesgo de miopatía y rabiomiolisis aumenta cuando el Fluconazol se administra conjuntamente con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA metabolizados a través de CYP3A4, como atorvastatina y simvastatina, o a través de CYP2C9, como la fluvastatina. Si se necesita la terapia concomitante, el paciente se deberá someter a vigilancia para detectar síntomas de miopatía y rabiomiolisis y se deberá vigilar la quinasa de creatinina. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA se deberán suspender si se observa un incremento marcado de la quinasa de Creatinina o se diagnostica o sospecha miopatía/rabiomiolisis.

Losartan: El Fluconazol inhibe el metabolismo del losartán a su metabolito activo (E.31 74), el cual es responsable de la mayoría del antagonismo del receptor de angiotensina II que tiene lugar durante el tratamiento con losartan. Se debe vigilar continuamente la presión arterial del paciente.

Metadona: El Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de la metadona. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de metadona.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides: la C_{máx} y el AUC del flurbiprofeno aumentaron en 23% y 81%, respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con Fluconazol comparado con la administración de flurbiprofeno solo. De manera similar, la C_{max} y el AUC del isómero farmacológicamente activo (S-(+)-ibuprofeno] aumentaron en 15% y 82%, respectivamente, cuando el Fluconazol se administró conjuntamente con ibuprofeno racémico (400 mg) comparado 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 (ej., naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Se recomienda monitorear continuamente la aparición de eventos adversos y toxicidad relacionada con los AINEs. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de los AINEs.

Anticonceptivos orales: Dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado han sido llevados a cabo con dosis múltiples de Fluconazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel hormonal en el estudio con Fluconazol

50 mg, mientras que con una dosis de 200 mg diarios, las áreas bajo la curva de etinil estradiol y levonorgestrel aumentaron 40% y 24%, respectivamente. Por lo tanto, Fluconazol en dosis múltiples, en estas dosis, es improbable que produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

Fenitoína: El Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Con la administración conjunta se deberá vigilar la concentración sérica de la fenitoína con el fin de evitar la toxicidad de la fenitoína.

Prednisona: Se produjo un informe de un caso que un paciente de trasplante de hígado tratado con prednisona presentó una insuficiencia corticosuprarrenal aguda cuando se suspendió una terapia de tres meses con Fluconazol. Es de suponer que la interrupción del Fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4, lo cual conllevó a un aumento del metabolismo de la prednisona. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con Fluconazol y prednisona se deben vigilar estrechamente para detectar la insuficiencia corticosuprarrenal cuando se suspende el Fluconazol.

Rifabutina: Se ha informado que existe una interacción cuando Fluconazol se administra concomitantemente con rifabutina, llevando a niveles séricos aumentados de rifabutina. Ha habido informes de uveítis en pacientes a los que se coadministró Fluconazol y rifabutina. Los pacientes que reciben rifabutina y Fluconazol concomitantemente deben ser controlados cuidadosamente.

Saquinavir: El Fluconazol aumenta el AUC del saquinavir en aproximadamente 50%, la C_{máx} en aproximadamente 55% y reduce la depuración del saquinavir en aproximadamente 50% debido a la inhibición del metabolismo hepático del saquinavir por el CYP3A4 y la inhibición de la P-glucoproteína. Se puede necesitar el ajuste de la dosificación de saquinavir.

Sirolimus: El Fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del sirolimus presumiblemente por la inhibición del metabolismo de sirolimus a través del CYP3A4 y la P-glucoproteína. Esta combinación se puede usar haciendo un ajuste de la dosificación de sirolimus dependiendo del efecto/mediciones de la concentración.

Sulfonilureas: El Fluconazol prolonga la vida media en plasma de las sulfonilureas orales administradas concomitantemente (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) en voluntarios sanos. Se recomienda la vigilancia frecuente de la glucemia y la reducción adecuada de la dosificación de la sulfonilurea durante la administración conjunta.

Tacrolimus: El Fluconazol puede aumentar las concentraciones séricas del tacrolimus administrado por vía oral hasta 5 veces debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando el tacrolimus se da por vía intravenosa. Los niveles elevados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se deberá reducir la dosificación del tacrolimus administrado por vía oral dependiendo de la concentración del tacrolimus.

Teofilina: En un estudio de interacción placebo controlado, la administración de Fluconazol 200 mg durante 14 días resultó en una disminución del 18% en el porcentaje de la tasa media de clearance de teofilina. Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad con teofilina deben ser observados para detectar signos de toxicidad con teofilina mientras estén recibiendo Fluconazol y modificar apropiadamente el tratamiento si se presentan signos de toxicidad.

Tofacitinib: La exposición aumenta al coadministrar tofacitinib con medicamentos que provocan una inhibición moderada del CYP3A4 y una inhibición potente del CYP2C19 (p. ej. el Fluconazol). Puede ser necesario ajustar la dosis de tofacitinib.

Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, el Fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (ej., vincristina y vinblastina) y causar neurotoxicidad, la cual posiblemente se debe a un efecto inhibitorio sobre CYP3A4.

Vitamina A: Con base en un informe de caso de un paciente que recibía terapia combinada con ácido all trans retinoide (una forma ácida de vitamina A) y Fluconazol, se presentaron efectos no deseados relacionados del SNC en forma de pseudotumor cerebral, el cual desapareció después de la interrupción del tratamiento con Fluconazol. Esta combinación se puede usar, pero se deberá tener en mente la incidencia de efectos no deseados relacionados del SNC.

Zidovudina: El Fluconazol aumenta la C_{max} y el AUC de la zidovudina en 84% y 74%, respectivamente, debido a una disminución aproximada de 45% de la depuración de la zidovudina oral. La vida media de la zidovudina también se prolongó en aproximadamente 128% luego de la terapia combinada con Fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados por el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Se puede considerar la reducción de la dosificación de zidovudina.

Voriconazol (Inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La administración concomitante de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante un día, después 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y Fluconazol oral (400 mg el día 1 y después 200 mg cada 24 horas durante 4 días) en 6 sujetos sanos de sexo masculino provocó un aumento de la C y el AUC de voriconazol en un promedio de 57% (90% CI: 20%, 107%) y 79% (90% el: 40%, 128%), respectivamente. En un estudio clínico de seguimiento que incluyó 8 sujetos sanos de sexo masculino, la reducción de la dosificación y/o la frecuencia de voriconazol y Fluconazol no eliminó ni disminuyó este efecto. No se recomienda la administración concomitante de voriconazol y Fluconazol a ninguna dosis.

Los estudios de interacción han demostrado que cuando Fluconazol oral es coadministrado con comida, cimetidina, antiácidos o luego de una irradiación corporal total para el trasplante de médula ósea, no ocurre ninguna alteración clínica significativa en la absorción de Fluconazol.

Los médicos deben estar informados que estudios de interacción droga-droga con otros medicamentos no han sido realizados, pero dichas interacciones pueden ocurrir.

Secnidazol

Disulfiram: No debe asociarse el uso de Secnidazol y disulfiram debido a la posibilidad de padecer un cuadro caracterizado por dolores abdominales, náuseas, vómitos, erupción cutánea, crisis de delirio y estado confusional (efecto Antabus). Asimismo, no debe indicarse el uso de secnidazol hasta transcurridas 2 semanas luego de la suspensión de un tratamiento con disulfiram.

Anticoagulantes orales: en pacientes bajo tratamiento con warfarina o acenocumarol puede observarse un incremento del efecto anticoagulante y del

riesgo hemorrágico, debido a la disminución del metabolismo hepático y aumento del nivel sérico de los anticoagulantes orales cuando son administrados conjuntamente con secnidazol. En esta situación deben efectuarse controles frecuentes del tiempo de protrombina y del RIN, adaptando la posología de los anticoagulantes orales durante el tratamiento con secnidazol y hasta 8 días después de su finalización.

REACCIONES ADVERSAS:***Fluconazol***

FLUCONAZOL es generalmente bien tolerado.

Se han observado e informado los siguientes efectos no deseados durante el tratamiento con Fluconazol con las siguientes frecuencias: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); ocasional ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Ocasional: anemia.

Raro: Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raro: Anafilaxia, angioedema.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Ocasional: disminución del apetito.

Raro: Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalcemia.

Trastornos psiquiátricos:

Ocasional: Insomnio, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Cefalea.

Ocasional: Convulsiones, mareo, parestesias, disgeusia.

Raro: Temblor.

Trastornos de oído y el laberinto:

Ocasional: Vértigo.

Trastornos cardíacos:

Raro: Torsades de Pointes, prolongación del QT.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito.

Ocasional: Dispepsia, flatulencia, boca seca, constipación.

Trastornos hepato biliares:

Frecuente: Aumento de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina en sangre.

Ocasional: Colestasis, ictericia, aumento de las bilirruinas.

Raro: Insuficiencia hepática, incluidos raros casos de muerte, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuente: Erupción.

Ocasional: Prurito, urticaria, diaforesis, erupción medicamentosa.

Raro: Necrosis epidermolítica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantémica generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, edema facial, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso:

Ocasional: Mialgia.

Trastornos generales:

Ocasional: Fatiga, malestar general, astenia, fiebre.

Población pediátrica:

El patrón y la incidencia de los efectos adversos y las anormalidades de laboratorio registradas durante los estudios clínicos en niños son comparables a los observados en adultos

Secnidazol

Los efectos adversos susceptibles de ser observados son aquéllos descritos con los derivados imidazólicos. Los más frecuentes son los trastornos digestivos, tales como dolor abdominal, náusea, vómitos, trastornos del gusto (sabor metálico), glositis y estomatitis, candidiasis vulvo vaginal, cefalea. También se han descrito erupciones urticarianas, y leucopenia moderada reversible con la discontinuación del tratamiento.

Raramente se ha observado vértigo, fenómenos de incoordinación y de ataxia, parestesias y polineuritis sensitivo-motoras

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se informó acerca de un caso de sobredosificación con Fluconazol. Un paciente de 42 años de edad infectado con virus de inmunodeficiencia humana desarrolló alucinaciones y exhibió un comportamiento paranoide después de ingerir –según se informó- 8200 mg de Fluconazol sin verificación de su médico. El paciente fue hospitalizado y su estado remitió dentro de las 48 horas.

En caso de sobredosificación deben instaurarse medidas de apoyo y tratamiento sintomático, con lavado gástrico de ser necesario. Debido a la abundante excreción de Fluconazol en la orina, el forzado volumen de diuresis probablemente incremente el porcentaje de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas de duración reduce los niveles plasmáticos de Fluconazol en aproximadamente el 50%.

No se ha reportado casos de sobredosis con Secnidazol.

En caso de sobredosis, el tratamiento, que debe iniciarse sin demoras, es sintomático y de sostén, debiendo llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos. Cuando se considere apropiado puede inducirse el vómito, tomando las precauciones adecuadas para evitar la aspiración del mismo, especialmente en el caso de niños. No debe inducirse el vómito en pacientes con alteraciones de la conciencia o en niños menores de un año. Con posterioridad a la emesis se puede intentar la absorción de la droga restante en el estómago con carbón activado. Si no se puede inducir el vómito o ello está contraindicado, efectuar lavado gástrico.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247

Hospital Posadas: (01) 654-6648 / 658-7777

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 4 comprimidos de 500 mg de Secnidazol y 1 cápsula de 150 mg de Fluconazol.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificados Nros. 37.201 y 48.608

IVAX ARGENTINA S.A.
Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

(LOGO)



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF 2018-67455280-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado
Página 77 de 145





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-65981982- IVAX - Prospectos - Certif. 48608-37201

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.06 12:10:23 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.06 12:10:29 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GYNERIUM® UD
FLUCONAZOL
SECNIDAZOL

Cápsulas 150 mg.
Comprimidos 500 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada cápsula de FLUCONAZOL contiene: Fluconazol 150mg.

Excipientes: lactosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estarato de magnesio, almidón de maíz c.s.

Cada comprimido de SECNIDAZOL contiene: Secnidazol 500mg.

Excipientes: povidona K30, almidón de maíz, manitol, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, talco, estearato de magnesio, rojo punzó 4R c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Tricomonicida y antimicótico indicado para el tratamiento de las infecciones del tracto urogenital provocadas por Cándidas y Tricomonas.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR GYNERIUM®UD Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar GYNERIUM® UD?

No debe utilizar este medicamento si:

- Está embarazada, planea estarlo o está amamantando.
- Es alérgico. Informe a su médico si usted alguna vez tuvo una reacción alérgica, si es alérgico a Fluconazol o a otros compuestos relacionados.
- Es menor de 12 años.
- está tomando otros medicamentos que puedan provocar una interacción. Informe a su médico si usted está tomando otro medicamento; en estos casos, su médico puede cambiar la dosis, o tomar otras precauciones, de ser necesario.
- tiene alguna enfermedad que pueda afectar el mecanismo de acción de este producto. Por lo tanto, asegúrese de informar a su médico si tienen alguna otra enfermedad

Ancianos: deben utilizar este medicamento con precaución.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IE 2018-67455280-APN-DGA#ANMAT

¿CÓMO DEBO TOMAR GYNERIUM® UD?

Como con todo medicamento, por favor siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para asegurarse que GYNERIUM® UD actúa correctamente.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Debe ser administrado por vía oral.

El tratamiento de la tricomoniasis urogenital consiste en una única toma de 4 comprimidos (de color rosado) juntos de secnidazol 500 mg (2 gramos en total) preferentemente con una comida principal. El tratamiento de la candidiasis vaginal con Fluconazol consiste en una única toma de una cápsula de 150 mg de Fluconazol (de color blanco) ingerida en cualquier momento del día, con o sin comida.

Cuando deban ingerirse ambos tratamientos en los casos de vaginitis mixta, se aconseja separar la toma de los comprimidos de secnidazol con la toma de la cápsula de Fluconazol por un intervalo de al menos 4 horas.

No deben ingerirse bebidas alcohólicas durante el tratamiento con GYNERIUM® UD incluyendo los 3 días posteriores a la terminación del mismo

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con GYNERIUM® UD. No suspenda el tratamiento antes, ya que entonces no se obtendrían los resultados esperados. Del mismo modo tampoco emplee GYNERIUM® UD más tiempo del indicado por su médico.

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas.

Recuerde tomar su medicamento. Dependiendo de la respuesta individual, el médico puede modificar la dosificación de este medicamento. Siga fielmente las instrucciones de su médico en cuanto a la dosis y modo de empleo.

El tratamiento completo de la candidiasis vaginal con GYNERIUM® UD consiste de una sola cápsula de Fluconazol ingerida por boca con agua en cualquier momento del día, con o sin comida. Algunas mujeres experimentan una mejoría en un día y la candidiasis debe desaparecer dentro de los dos días. Si al cabo de 7 días o más la candidiasis se manifiesta nuevamente, puede volver a tomar GYNERIUM® UD. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde al tratamiento de una dosis única. Si el tratamiento resulta imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años de edad), la posología debería ser la misma que en adultos. Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

¿Puede ser utilizado GYNERIUM® UD durante el embarazo o el periodo de lactancia?

Lactancia: Fluconazol se encuentra en la leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas, por lo que no se recomienda su administración en madres lactantes. No obstante con la administración de dosis menores a 200 mg en dosis únicas no debería suspenderse la lactancia. Se recomienda suspender la lactancia tras la administración de dosis altas o repetidas de Fluconazol.

Secnidazol alcanza en la leche materna una concentración similar a la de la sangre materna, por lo que no debe administrarse a mujeres lactantes. En caso de utilizarlos discontinuar la lactancia por 96 horas luego de la administración de secnidazol.

Embarazo: Asociación entre el uso de Fluconazol en el embarazo e incidencia de aborto espontáneo: Los resultados de estudios muestran que la administración de Fluconazol oral en mujeres embarazadas se asocia con un aumento de 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 de Fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a altas dosis y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas. Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO

APN 2018 067455280-APN-DGA#ANMAT



claramente necesario; mientras que Fluconazol a altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.

No se debe administrar Secnidazol durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre de gestación

¿Puede ser usado GYNERIUM® UD en los niños?

GYNERIUM® UD no debe ser usado en niños menores de 12 años.

¿Puede ser usado GYNERIUM® UD en personas de edad avanzada?

GYNERIUM® UD puede ser usado con precaución en personas de edad avanzada.

EFFECTOS INDESEABLES:

¿Cuándo no debe usarse GYNERIUM® UD?

No use GYNERIUM® UD:

- Si es alérgico y/o hipersensible a cualquiera de los componentes enumerados en el ítem "FÓRMULA" o a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas. Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- Si está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias).
- Si está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago).
- Si está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales).
- Si está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón).
- Si está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones).

No debe ser administrado a niños menores de 12 años.

No debe usarse en embarazo y lactancia.

¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa GYNERIUM® UD?

Tenga especial cuidado y consulte con su médico antes de empezar a tomar GYNERIUM® UD si:

- Tiene problemas del hígado o de los riñones.
- Sufre una enfermedad del corazón, incluidos problemas del ritmo del corazón.
- Tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en sangre.
- Aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).
- Tiene signos de "insuficiencia renal". Las glándulas suprarrenales no producen cantidades suficientes de ciertas hormonas esteroides como cortisol (fatiga crónica o de larga duración, debilidad muscular, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal).

Conducción y uso de máquinas:

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

Consulte regularmente a su médico.

¿Qué reacciones secundarias puede causar GYNERIUM® UD?

Al igual que todos los medicamentos, GYNERIUM® UD puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunas personas desarrollan reacciones alérgicas aunque las reacciones alérgicas graves son raras.

Fluconazol

Si aparecen algunos de los siguientes síntomas, comuníquese inmediatamente a su médico:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
#2018-67455280-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar GYNERIUM®UD y comuníquese lo inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos:

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

- Dolor de cabeza.
- Molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos.
- Resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado.
- Erupción.

Los efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) son:

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

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

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

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

Secnidazol

Los efectos adversos susceptibles de ser observados son aquéllos descritos con los derivados imidazólicos. Los más frecuentes son los trastornos digestivos, tales como dolor

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
#2018-67455280-APN-DGA#ANMAT

abdominal, náusea, vómitos, trastornos del gusto (sabor metálico), glositis y estomatitis, candidiasis vulvo vaginal, cefalea.

También se han descrito erupciones urticarianas, y leucopenia moderada reversible con la discontinuación del tratamiento.

Raramente se ha observado vértigo, fenómenos de incoordinación y de ataxia, parestesias y polineuritis sensitivo-motoras.

¿Está tomando otros medicamentos?

Antes de utilizar GYNERIUM®UD informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica. Informe inmediatamente a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar junto con Fluconazol.

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

- Rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones).
- Alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos).
- Amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos).
- Anfotericina B, voriconazol (antifúngicos).
- Medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares).
- Benzodiazepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad.
- Carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartán (para la hipertensión-tensión arterial alta).
- Ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes).
- Ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer.
- Halofantrina (utilizado para tratar la malaria).
- Estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos.
- Metadona (utilizado para el dolor).
- Celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Anti-Inflamatorios No Esteroides –AINEs).
- Anticonceptivos orales.
- Prednisona (esteroide).
- Zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH).
- Medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida.
- Teofilina (utilizado para controlar el asma).
- Vitamina A (complemento nutricional).
- Amiodarona (utilizada para tratar los latidos irregulares "arritmias").
- Hidroclorotiazida (un diurético).

RECORDATORIO:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
E 018.67455280-APN-DGA#ANMAT



"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO:

No tome dosis mayores a las recomendadas.

Si usa más GYNERIUM® UD del que debiera:

Los síntomas de una posible sobredosis podrán incluir escuchar, ver, sentir y pensar cosas que no son reales (alucinaciones y comportamiento paranoide). Puede ser adecuado iniciar un tratamiento sintomático (con medidas de soporte y lavado de estómago si es necesario).

En caso de sobredosificación o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Si olvidó tomar GYNERIUM® UD:

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con GYNERIUM® UD:

Consulte a su médico antes de interrumpir su tratamiento.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 4 comprimidos de 500 mg de secnidazol y 1 cápsula de 150 mg de Fluconazol

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

¿Cómo se debe almacenar GYNERIUM® UD?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificados Nros. 37.201 y 48.608

IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800 - 6663342) - www.ivax.com.ar

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

(LOGO)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IE 2018-67455280-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-65981982- IVAX - Inf. pacientes - Certif. 48608-37201

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.06 12:10:47 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.06 12:10:49 -0300'