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

Disposición

Número: DI-2023-1069-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-104281874-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-104281874-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FORTBENTON CO. LABORATORIES S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PERIPLUM / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica: CAPSULAS / FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; aprobada por Certificado Nº 44.553.

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 Nº 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 FORTBENTON CO. LABORATORIES S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PERIPLUM / FLUCONAZOL, Forma Farmacéutica: CAPSULAS /

FLUCONAZOL 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-04361511-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-04361469-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.553, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-104281874-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.03 17:47:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.03 17:47:27 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
PERIPLUM / FLUCONAZOL
50, 100, 150 y 200 mg CAPSULAS
200 mg/100 ml INYECTABLE
50, 100, 150 y 200 mg COMPRIMIDOS
50 mg/5 ml y 200 mg/5 ml SUSPENSION EXTEMPORANEA PARA USO ORAL

Venta bajo receta *Industria Argentina*

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto
• Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
• Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico.
• Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
• Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto
1. Qué es ***PERIPLUM*** y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de usar ***PERIPLUM.***
3. Cómo tomar ***PERIPLUM.***
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de ***PERIPLUM.***
6. Información adicional.

1. QUÉ ES PERIPLUM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

PERIPLUM es un medicamento que contiene Fluconazol, principio activo que forma parte de una nueva clase de agentes antifúngicos triazólicos. PERIPLUM está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades:
• Criptococosis, incluso la meningitis criptocócica e infecciones en otros sitios (p.e. pulmonar, cutánea). El Fluconazol puede usarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocócica en los pacientes con SIDA.
• Candidiasis sistémica, incluso candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasora, incluso infecciones del peritoneo, endocardio, ojo y aparatos respiratorio y urinario.
• Candidiasis mucosa: esta incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infección broncopulmonares no invasoras, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis atrófica oral crónica (por dentadura postiza). Se utiliza también para la prevención de recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.
• Candidiasis genital: Candidiasis vaginal, aguda o recurrente. Balantis Candidiasica.
• Prevención de la infección fúngica en pacientes con enfermedades malignas, quienes están predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia citotóxica o de la radioterapia.
• Dermatomicosis, incluso tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium u onicomicosis e infecciones por Cándida.
• Micosis endémicas profundas.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR PERIPLUM

No tome PERIPLUM:
Si es alérgico (hipersensible) al Fluconazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias
Infórmele a su médico si presenta algún problema hepático. El Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática severa e incluso muerte, principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes severas. La hepatotoxicidad de Fluconazol generalmente ha desaparecido con la suspensión del tratamiento.

IF-2023-04361469-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En raras ocasiones durante el tratamiento con Fluconazol los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, tales como síndrome de Stevens—Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Si usted presenta una infección fúngica invasora/sistémica y desarrolla rash cutáneo (erupción), avísele a su médico, ya que debe ser monitoreado muy de cerca y podría suspenderle la terapia con Fluconazol.
En raras ocasiones, se ha informado anafilaxia.
Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Candidiasis: Estudios en Europa han mostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por especies de Cándida distintas a C. albicans. Éstas poseen frecuentemente una resistencia inherente (ej: C. krusei y C. auris) o muestran una susceptibilidad reducida a Fluconazol (C. glabrata). Dichas infecciones pueden requerir una terapéutica antifúngica alternativa, secundariamente al fracaso en el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia local de la resistencia de varias especies de Cándida al Fluconazol.

Embarazo
El Fluconazol está contraindicado en el embarazo o en mujeres que podrían quedar embarazadas, salvo que se emplee un adecuado método anticonceptivo.
Asociación entre el uso de Fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo:
Los resultados de un estudio realizado en Europa muestran que la administración de Fluconazol oral en mujeres embarazadas se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo, comparado con mujeres no expuestas o mujeres en tratamiento con azoles tópicos.
En el caso de nacido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de Fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.
También, estudios previos sobre la seguridad del Fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas.
El Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que el Fluconazol en altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.
Existe riesgo de feto toxicidad en niños nacidos de madres que recibieron Fluconazol durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400-800 mg/día.
Los datos provenientes de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulativa de < ó = 150 mg de Fluconazol, administrado en el primer trimestre, no mostró incremento en el riesgo general de malformaciones en el feto.
En un gran estudio observacional de cohorte, la exposición en el primer trimestre a Fluconazol oral se asoció con un incremento pequeño del riesgo de malformaciones musculoesqueléticas, correspondiendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de < ó = 450 mg comparado con mujeres tratadas con azoles tópicos y aproximadamente 4 casos adicionales por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de más de 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue de 1,29 (IC 95% 1,05 a 1,58) para 150 mg de Fluconazol y 1,98 (IC 95% 1,23 a 3,17) para dosis mayores de 450 mg de Fluconazol.

Lactancia
El Fluconazol se encuentra en la leche materna en concentraciones similares al plasma; por lo tanto, no se recomienda su uso en las madres en período de lactancia.

Administración de PERIPLUM con otros medicamentos
Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, especialmente:
• Anticoagulantes warfarínicos
• Sulfonilureas orales tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida
• Hidroclorotiazida
• Fenitoína
• Rifampicina
• Ciclosporina
• Teofilina
• Anticonceptivos orales
• Terfenadina

Otros medicamentos también pueden afectar o ser afectados por el tratamiento con Fluconazol. Por tanto, debe consultar siempre a su médico o farmacéutico antes de utilizar Fluconazol con otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

IF-2023-04361469-APN-DERM#ANMAT

Página 2 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conducción y uso de máquinas
La experiencia con el uso de Fluconazol indica que la terapéutica con esta droga no deteriora la habilidad de los enfermos para conducir automóviles o usar maquinarias.

3. CÓMO TOMAR PERIPLUM

Tome PERIPLUM exactamente como se lo indico su médico.

Adultos
Meningitis criptocócica e infecciones criptocócicas de otros parénquimas: La dosis habitual es de 400 mg en el primer día, seguidos por 200 mg una vez por día. La duración del tratamiento de infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero el de las meningitis criptocócicas es en general de 6 a 8 semanas.
En la prevención de las recaídas de las meningitis criptocócicas en pacientes con SIDA, después de haber recibido un curso completo de terapéutica primaria, el Fluconazol puede ser administrado indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg.
Candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas: La dosis usual es de 400 mg el primer día seguidos por 200 mg diarios.
Con dependencia de la respuesta clínica, esta dosis puede incrementarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente.
Candidiasis orofaríngea: La dosis habitual es de 50 mg a 100 mg una vez por día, durante 7 a 14 días. Si fuera necesario, el tratamiento puede prolongarse en pacientes con compromiso inmunitario severo.
En la prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, el Fluconazol puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.
Candidiasis atrófica (asociada con dentaduras postizas): La dosis habitual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada simultáneamente con medidas antisépticas locales en la dentadura.
Otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal), por ej., esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasoras, candiduria y candidiasis mucocutánea: La dosis habitual efectiva es de 50 mg diarios administrados durante 14 a 30 días.
Candidiasis vaginal: Deben administrarse 150 mg de Fluconazol como dosis oral única. Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de Fluconazol una vez por mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada pero los rangos van de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más frecuentes.
Balanitis por cándida: Debieran administrarse 150 mg de Fluconazol como una dosis oral única.
Dermatomicosis, incluso tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Cándida: La dosis recomendada es 150 mg, una vez por semana. La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas, pero la *tinea pedis* puede requerir hasta 6 semanas. Para ***pitiriasis versicolor***, la dosis recomendada es de 50 mg/día, durante 2 a 4 semanas. Para *tinea ungium,* la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana. El tratamiento debe ser continuado hasta que la uña sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada).
En las ***micosis endémicas profundas*** pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg de Fluconazol por hasta 2 años.
La dosis recomendada de Fluconazol para la prevención de la candidiasis es de 50 mg a 400 mg administrada una vez al día, basada en el riesgo del paciente de desarrollar infecciones fúngicas. Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, pacientes que se espera que tengan neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de Fluconazol debe comenzar muchos días antes del inicio esperado de la neutropenia y debe continuar durante 7 días después a que el recuento de neutrófilos supere las 1.000 células por mm3.

Niños
La duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica. En niños **no** debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos. El Fluconazol se administra como dosis única diaria.
Candidiasis de mucosas: La dosis recomendada de Fluconazol para candidiasis de mucosas es de 3 mg/kg/día. Puede usarse una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día para lograr los niveles de estado estable más rápidamente.
Tratamiento de las candidiasis sistémicas e infecciones criptocócicas: La dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad del caso.
Prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a quimioterapia citotóxica o radioterapia: la dosis debe ser de 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida.

Página 3 de 5
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Niños por debajo de 4 semanas de edad
En las primeras dos semanas de vida se recomienda utilizar las mismas dosis en mg/kg como en niños mayores pero administradas cada 72 horas. Durante las semanas 2 a 4 de vida, se recomienda utilizar las mismas dosis, pero administradas cada 48 horas.

Ancianos
Su médico puede ajustarle la dosis si presenta problemas renales.
Si no existen evidencias de insuficiencia renal, se recomienda adoptar las dosis normales.
Pacientes con insuficiencia renal
Su médico podría reducirle la dosis si tiene problemas renales, dependiendo del grado de insuficiencia renal.

Si usted toma más PERIPLUM de lo que debe
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4692-6666/2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández (011) 4801-7767/808-2655

Si usted olvidó tomar PERIPLUM
No aplique una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Los efectos adversos más comunes están asociados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen: náuseas, dolor abdominal, diarrea y flatulencia.
Después de los síntomas gastroduodenales el efecto adverso más común observado es el rash.
La cefalea ha sido relacionada con Fluconazol. En algunos pacientes, en particular aquellos con severas enfermedades subyacentes, como SIDA o cáncer, se observaron cambios en los resultados de pruebas de la función renal y hemática, y anormalidades hepáticas durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparativos, pero su significado clínico y relación con el tratamiento son dudosos.
En condiciones donde la asociación causal con Fluconazol es incierta han ocurrido desórdenes exfoliativos cutáneos, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia y alopecia. En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxia.
Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado al tratamiento con Fluconazol (frecuencia desconocida)

Comunicación de efectos adversos:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.qov.ar/farmacoviqilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. CONSERVACIÓN DE PERIPLUM
Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C (entre 5°C y 30°C).

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

Mantenga este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL
No utilice PERIPLUM para una condición para la cual no se lo haya prescripto. Este prospecto sintetiza la información más importante sobre PERIPLUM. Si Ud. desea obtener más información hable con su médico. Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre que está destinada a los profesionales.

Página 4 de 5
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Presentaciones:

INYECTABLE: Envases de 1 y 10 frascos-ampolla. 1 y 10 bolsas plásticas.

SUSPENSION EXTEMPORANEA PARA USO ORAL: Envases de frascos con 17,5 g de polvo para preparar 35 ml y 30 g de polvo para preparar 60 ml de suspensión.

COMPRIMIDOS: Envases conteniendo:

7, 8, 10, 12, 14, 16, 30 y 100 unidades de 50 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

4, 8, 10, 12, 16, 20, 30 y 100 unidades de 100 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

1, 2, 4, 8, 10, 12, 16, 30 y 100 unidades de 150 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 30 y 100 unidades de 200 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

CAPSULAS: Envases conteniendo:

7, 8, 10, 12, 14, 16, 30 y 100 capsulas de 50 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 30, y 100 capsulas de 100 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

1, 2, 4, 8, 12, 16 y 100 capsulas de 150 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 30 y 100 capsulas de 200 mg, siendo el ultimo para uso exclusivo de hospitales.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N°44.553

FORTBENTON CO. LABORATORIES S.A.

Escalada 133 - CABA

Dirección Técnica: Mariela Lorena Gallego – Farmacéutica MN 17288

Fecha de última revisión: 24/11/2022

SANCHEZ MORENO Sabrina Mayra
CUIL 27330749402

JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595

IF-2023-04361469-APN-DERM#ANMAT

Página 5 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-04361469-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-104281874 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 20:39:01 -03:00

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 20:39:02 -03:00

PERIPLUM

FLUCONAZOL

CAPSULAS

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

Cada cápsula de:	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg contiene:
• Fluconazol…….....	50,00 mg	100,00 mg	150,00 mg	200,00 mg
• Celulosa microcristalina	146,00 mg	126,00 mg	110,00 mg	266,00 mg
• Dióxido de silicio (Aerosil 200) ...	2,00 mg	2,00 mg	-	2,00 mg
• Estearato de magnesio	2,00 mg	2,00 mg	1,50 mg	2,00 mg
• Lauril sulfato de sodio 99%	-	-	2,60 mg	-
• Croscarmelosa sódica	-	-	13,00 mg	-

Código ATC: J02AC

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antimicótico sistémico de amplio espectro.

PROPIEDADES:
Acción Farmacodinámica: El Fluconazol es miembro de una nueva clase de agentes antifúngicos triazólicos, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides en los hongos. Administrado tanto por vía oral como intravenosa, es activo en una variedad de infecciones fúngicas en animales. Su actividad ha sido demostrada contra micosis oportunistas, como las infecciones por Candida spp. incluso candidiasis
sistémica en animales inmunocomprometidos; por Cryptococcus neoformans, incluyendo infecciones intracraneales; por Microsporum spp; y por Trichophyton spp. Candida glabrata muestra susceptibilidad reducida a fluconazol mientras que Candida krusei y Candida auris son resistentes a Fluconazol. El Fluconazol también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones por Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, incluyendo infecciones intracraneanas; y por Histoplasma capsulatum en animales normales e inmunocomprometidos. Fluconazol es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450. Una dosis de 50 mg diarios administrados hasta 28 días no afectó las concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre o las esteroideas en la mujer en edad fértil. El Fluconazol en dosis de 200 a 400 mg diarios, no poseen ningún efecto clínico significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta de ACTH estimulada en voluntarios sanos de sexo masculino. Los estudios de interacción con antipirina
indican que 50 mg de fluconazol, en dosis única o múltiple, no afecta el metabolismo de esta sustancia.

Acción Farmacocinética: Las propiedades farmacodinámicas de Fluconazol son similares luego de la administración por vía oral o intravenosa. Es bien absorbido luego de la administración oral, los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) está por encima del 90% de los obtenidos después de la administración intravenosa. La absorción oral no es afectada por la ingestión simultánea de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas post-dosis, con una vida media de eliminación plasmática de unas 30 horas.
Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles plasmáticos estables se alcanzan en el cuarto o quinto día luego de múltiples dosis administradas una vez por día. La administración de una dosis de carga (en el primer día), del doble de la dosis usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estable en el segundo día. El volumen aparente de distribución se

IF-2023-04361511-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

aproxima al agua corporal total. La unión a las proteínas plasmáticas es baja (11% al 12%). Fluconazol penetra en todos los líquidos corporales estudiados; los niveles en la saliva y en el esputo son similares a los plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica los niveles de Fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 80% de los niveles plasmáticos correspondientes. En la piel, en el estrato córneo, epidermis-dermis, y sudor écrino, se alcanzan elevadas concentraciones de Fluconazol, acumulándose en el estrato córneo por encima de las concentraciones séricas. A una dosis de 50 mg una vez por día, la concentración de Fluconazol después de 12 días fue de 73 μg/g y 7 días después de la cesación del tratamiento, la concentración del Fluconazol fue aún de 5,8 μg/g. A una dosis de 150 mg una vez por 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 fue aún de 7,1 μg/g. La concentración de Fluconazol en las uñas después de 4 meses de una dosis de 150 mg una vez por semana fue de 4,05 μg/g en uñas sanas y de 1,8 μg/g en uñas enfermas; y el Fluconazol fue aún medible en las muestras de uñas de 6 meses después de la finalización del tratamiento. La vía principal de eliminación es renal, aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece en la orina como droga sin cambios. La depuración plasmática de fluconazol es proporcional a la depuración de creatinina. No existen evidencias de metabolitos circulantes. La vida media de eliminación prolongada permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal en una dosis diaria y de una vez por semana para otras indicaciones.

INDICACIONES:

El tratamiento puede ser instituído antes que sean conocidos los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ser ajustada de acuerdo a los mismos. Periplum está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades:

• Criptococosis, incluye la meningitis criptocóccica en infecciones en otros sitios (por ejemplo pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados los pacientes inmunocompetentes, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con trasplante de órganos o con otras causas de inmunosupresión. Periplum puede ser usado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocóccica en los pacientes con SIDA.

•Candidiasis sistémica, incluso candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasiva, incluyendo infecciones del peritoneo, endocardio, ojo y aparato respiratorio y urinario. Pueden ser tratados con fluconazol pacientes con enfermedades malignas, internados en unidades de cuidado intensivo o que reciben tratamiento citotóxico o terapia inmunosupresora, como también aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica.

• Candidiasis mucosa; esto incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral atrófica crónica (por dentadura postiza). Pueden ser tratados los huéspedes normales y los pacientes con compromiso de la función inmunitaria. Prevención de la recaída de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA. • Candidiasis genital. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente; y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (tres o más episodios por año). Balanitis candidiásica.

• Prevención de la infección fúngica en pacientes con enfermedades malignas, quienes están predispuestos a tales infecciones como resultado de la quimioterapia e infecciones dérmicas por Candida.

• Dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium u onicomicosis e infecciones dérmicas por Candida.

• Micosis endémicas profundas, incluyendo coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis e histoplasmosis, en pacientes inmunocompetentes.

IF-2023-04361511-APN-DERM#ANMAT

Página 2 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DOSIFICACION:
La dosis diaria de Fluconazol debe estar basada en la naturaleza y severidad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde a una terapia de dosis única. La terapéutica para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento de dosis múltiples debería continuarse hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica ha desaparecido. Un período inadecuado de tratamiento puede llegar a una recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y meningitis crioptocóccica, o candidiasis orofaríngea recurrente, por lo general requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.
Adultos:
•En el tratamiento de la meningitis criptocóccica aguda se recomienda el primer día 400 mg y luego 200 mg una vez por día durante 10 a 12 semanas, luego de la negativización de cultivos. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero el de la meningitis criptocóccica es generalmente de 6 a 8 semanas. Para la prevención de la recaída de la meningitis criptocóccica en pacientes con SIDA, después de haber recibido la terapia primaria, Periplum puede administrarse indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg.
•En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido por 200 mg diarios. Según la respuesta clínica, esta dosis puede incrementarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente.
• En la candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 a 100 mg una vez por día, durante 7 a 14 días. Si fuere necesario, el tratamiento puede prolongarse en pacientes con compromiso severo de la función inmunitaria. En la candidiasis atrófica (asociada con dentadura postiza), la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada simultáneamente con medidas antisépticas locales en la dentadura. En otras infecciones candidiásicas en mucosas (excepto candidiasis vaginal), como ser esofagitis, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria y candidiasis mucocutánea, etc., la dosis habitual efectiva es de 50 mg diarios administrada durante 14 a 30 días. En la prevención de la recaída de Candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, Periplum puede ser administrado a una dosis de 150 mg una vez por semana.
•Para el tratamiento de la candidiasis vaginal debe administrarse 150 mg de Periplum como dosis oral única. Para reducir la incidencia de la candidiasis vaginal recurrente puede ser utilizada una dosis de 150 mg de Periplum una vez por mes. La duración del tratamiento debería ser individualizada pero los rangos van de 4 a 12 meses. Algunos pacientes pueden requerir dosis más frecuentes. En la balanitis por Candida debería administrarse Fluconazol 150 mg como una dosis oral única.
•Prevención de la candidiasis: Se recomienda una dosis de 50 a 400 mg de fluconazol una vez por día, basado en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones fúngicas. Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, que se espera que tengan una neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de fluconazol debe comenzar muchos días antes del comienzo esperado de la neutropenia y debe ser continuado durante 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1000 células por mm.
•Para dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana o 50 mg una vez por día. La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas, pero la tinea pedis puede requerir hasta 6 semanas. Para tinea versicolor, la dosis recomendada es de 300 mg una vez por semana durante 2 semanas; en algunos pacientes puede necesitarse una tercera dosis semanal de 300 mg, mientras que en otros pacientes una sola dosis única de 300-400 mg puede ser suficiente. Un régimen alternativo de dosificación es de 50 mg una vez por día durante 2 a

IF-2023-04361511-APN-DERM#ANMAT

Página 3 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

4 semanas. Para tinea unguium, la dosis recomendada es de 150 mg una vez por semana. El tratamieno debe ser continuado hasta que la uña sea reemplazada (crecimiento de uña no infectada). El re-crecimiento de las uñas de los dedos de las manos y de los pies normalmente requiere de 3 a 6 meses y 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, las tasas de crecimiento pueden variar ampliamente entre los individuos, y según la edad. Después del tratamiento exitoso de infecciones crónicas de larga duración las uñas ocasionalmente pueden permanecer deformadas.

• Micosis endémicas profundas: pueden ser requeridas dosis de 200 a 400 mg diarios de fluconazol hasta 2 años. La duración de la terapia debería ser individualizada, pero los rangos van de 11 a 24 meses con coccidioidomicosis, de 2 a 17 meses con paracoccidioidomicosis, de 1 a 16 meses con esporotricosis y de 3 a 17 meses para histoplasmosis.

Niños:

De manera similar a las infecciones en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica. En niños no debe ser excedida la dosis máxima diaria para adultos. Fluconazol se
administra como dosis única diaria.

• La dosis diaria recomendada de Periplum para candidiasis de mucosa es de 3 mg/kg/día. Puede ser utilizada una dosis de carga de 6 mg/kg el primer día para lograr niveles de estado estable más rápidamente.

• Para el tratamiento de las candidiasis sistémicas en infecciones criptocóccicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad de la enfermedad.

•Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos considerados de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 a 12 mg/kg/día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida (ver dosificación en adultos). Para niños con deterioro de la función renal la dosis diaria deberá ser reducida de acuerdo con las instrucciones dadas para los adultos, dependiendo del grado de insuficiencia renal.

Niños menores de 4 semanas de edad: Los neonatos excretan fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida se deben utilizar las mismas dosis en mg/kg que en niños mayores, pero administradas cada 72 horas. Durante las semanas 2 a 4 de vida, se deben utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

Ancianos:

Si no existen evidencias de insuficiencia renal, se deben adoptar las dosis normales recomendadas. Para pacientes con insuficiencia renal (clearence de creatinina menor o igual a 40 ml/min) el esquema de las dosis debe ajustarse como se describe a continuación: Dosificación en pacientes con deterioro de la función renal: Fluconazol se excreta principalmente por la orina como droga sin cambios. Para candidiasis vaginal no es necesario efectuar ningún ajuste en la terapia con dosis única a causa de deterioro de la función renal. En pacientes con deterioro de la función renal que recibirán dosis múltiples de fluconazol, debe ser administrada una dosis inicial de carga de 50 mg a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debería estar basada en la tabla siguiente:

Clearance de Intervalo de creatina administración (ml/min)

más de 40: 24 horas (plan de dosificación normal). 21 – 40: 48 horas (o la mitad de la dosis diaria normal). 10- 20: 72 horas (o un tercio de la dosis diaria normal). Pacientes sometidos regularmente a diálisis renal: Una dosis después de cada sesión de diálisis.

CONTRAINDICACIONES:

Periplum no debe ser usado en pacientes con conocida sensibilidad a la droga o a los compuestos azólicos relacionados, o a cualquiera de los excipientes. La coadministración de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol en dosis múltiples

IF-2025-04561511-APN-DERM#ANMAT

Página 4 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de 400 g por día o mayores basados en resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples. (ver Advertencias e Interacciones) Se ha informado de eventos cardíacos incluyendo "trosade de pointes", en pacientes a los que se coadministró fluconazol y cisaprida, por lo que en estos casos deberán ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administre fluconazol conjuntamente con cisaprida (ver Interacciones).
La utilización de fluconazol en pacientes utilizando al mismo tiempo cisaprida, astemizol, rifabutina, tracolimus u otras drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P-450 puede estar asociado con aumento en los niveles séricos de estos medicamentos.
En la ausencia de información definitiva, debe tenerse precaución al coadministrar fluconazol. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente (ver Advertencias).
PRECAUCIONES:
Generales (ver Interacciones)
Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la reproducción: Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5, 5 o 10 mg/kg/día. Las ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron una incidencia aumentada de adenomas hepatocelulares. El fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en pruebas para mutagenicidad. Tampoco mostró evidencias de mutaciones cromosómicas. El fluconazol no afectó la fertilidad de ratas macho o hembras tratadas con dosis diarias orales o parenterales, aunque el comienzo del alumbramiento estuvo ligeramente demorado. Los efectos sobre el alumbramiento en ratas son compatibles con la propiedad de disminución de estrógeno especie – específica producida por altas dosis de fluconazol. Tal cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol.
Teratogénesis: No fueron informados efectos teratogénicos adversos sobre el feto de conejos, ni de ratones sometidos a estudio durante la organogénesis, sometidos a la administración de fluconazol por vía oral. **Embarazo – Categoría C – Uso en el embarazo:** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Solamente en animales han sido observados efectos adversos fetales, con una dosificación asociada con toxicidad materna.
Estos hallazgos no son considerados relevantes para fluconazol cuando se lo utiliza en dosis terapéuticas. El uso de Periplum durante el embarazo debe ser evitado excepto en pacientes con infecciones fúngicas severas o que potencialmente amenacen la vida en las cuales puede ser utilizado si el beneficio esperado prepondera sobre el posible riesgo para el feto.
Los datos provenientes de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulativa de < ó = 150 mg de Fluconazol, administrado en el primer trimestre, no mostró incremento en el riesgo general de malformaciones en el feto. En un gran estudio observacional de cohorte, la exposición en el primer trimestre a Fluconazol oral se asoció con un incremento pequeño del riesgo de malformaciones musculoesqueléticas, correspondiendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de < ó = 450 mg comparado con mujeres tratadas con azoles tópicos y aproximadamente 4 casos adicionales por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de más de 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue de 1,29 (IC 95% 1,05 a 1,58) para 150 mg de Fluconazol y 1,98 (IC 95% 1,23 a 3,17) para dosis mayores de 450 mg de Fluconazol.
Uso durante la lactancia: El Fluconazol se excreta en la leche materna en concentraciones similares al plasma, y por lo tanto, no se recomienda su administración a las madres durante el período de lactancia.
Efectos sobre la capacidad para manejar y el uso de máquinas: El uso de fluconazol no deteriora la habilidad de los enfermos para conducir automóviles o usar maquinarias.
Reacciones dermatológicas: Se ha reportado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Página 5 de 10
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ADVERTENCIAS:
Fluconazol se ha asociado con raros casos de toxicidad hepática severa incluyendo casos fatales. En los casos de hepatotoxicidad asociada a fluconazol, no fue observada una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad del fluconazol generalmente ha desaparecido al discontinuar el tratamiento.
Los pacientes que desarrollaron pruebas de función hepática anormal durante el tratamiento con fluconazol deben ser monitoreados para el desarrollo de una injuria hepática más severa. Periplum debe ser discontinuado si los signos y síntomas clínicos coincidentes con el desarrollo de una enfermedad hepática pueden ser atribuibles a fluconazol. Raramente los pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con muchas drogas. Si se desarrollara rash cutáneo en pacientes tratados por una infección fúngica superficial atribuible al fluconazol, debe evitarse toda terapéutica posterior con este agente. Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas desarrollaron rash cutáneo, éstos deben ser monitoreados muy de cerca y discontinuar la terapia con fluconazol si aparecen lesiones ampollosas o si se desarrolla un eritema multiforme. La coadministración de fluconazol a dosis menores de 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente (ver Contraindicaciones e Interacciones). Se ha informado de eventos cardíacos incluyendo “torsade de pointes” en pacientes a los que se administra conjuntamente fluconazol con cisaprida por lo que deberán ser controlados cuidadosamente (ver Contraindicaciones e Interacciones). En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha informado anafilaxis. Riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis de 400 a 800 mg / día.
Reacciones dermatológicas: Se ha reportado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

REACCIONES ADVERSAS:
Los efectos adversos más comunes están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen: náuseas, dolor abdominal, diarrea, y flatulencia. Después de los síntomas gastrointestinales, el efecto adverso más común observado es el rash. La cefalea ha sido relacionada con el fluconazol. En algunos pacientes, en particular aquellos con severas enfermedades subyacentes como SIDA o cáncer, aparecieron cambios en los resultados de pruebas de función renal y hematológica, y anormalidades hepáticas (ver Advertencias) durante el tratamiento con Fluconazol y agentes comparativos, pero su significado clínico y relación con el tratamiento es incierto. En condiciones donde la asociación causal con fluconazol es incierta han ocurrido desórdenes exfoliativos cutáneos (ver Advertencias), convulsiones, leucopenia incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia y alopecía.
Si se presenta rash en un paciente tratado por una infección fúngica superficial, que se considera debida al fluconazol, se debe discontinuar el tratamiento con este medicamento.
Si pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas presentaran rash, deben ser bien controlados y se debe discontinuar el fluconazol si se desarrollan lesiones bullosas o eritema multiforme.

Para candidiasis vaginal en pacientes tratados con una única dosis: Durante estudios clínicos comparativos llevados a cabo en los Estados Unidos, 448 pacientes con candidiasis vaginal fueron tratados con una única dosis de 150 mg de fluconazol. La incidencia de los efectos colaterales posiblemente debidos al fluconazol fue de 26%. En 422 pacientes tratados con otros agentes similares, la incidencia fue de 16%. Los efectos adversos más

IF-2025-04361511-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

comunes reportados en pacientes con vaginitis que recibieron una única dosis de 150 mg de fluconazol fueron: dolor de cabeza (13%), náuseas (7%), dolores abdominales (6%). Otros efectos adversos informados con una incidencia igual o mayor al 1% incluyeron diarrea (3%), dispepsia (1%), mareos (1%), alteración del gusto (1%). La mayoría de los efectos adversos informados fueron de severidad leve a moderada. Raramente han sido reportados angioedema y reacciones anafilácticas.

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

Para otras infecciones en pacientes tratados con dosis múltiples: 16% sobre 4000 pacientes tratados con fluconazol en ensayos clínicos de 7 días o más presentaron efectos adversos. El tratamiento fue discontinuado en 1,5% de los pacientes debido a anormalidades en las pruebas de laboratorio. Fueron informados efectos clínicos adversos más frecuentemente en paciente infectados con HIV (21%) que en los no infectados (13%); sin embargo, los patrones de pacientes infectados y no infectados fueron similares en los dos grupos (1,5%). Los siguientes efectos clínicos adversos relacionados con el tratamiento, ocurrieron a una incidencia de 1 % o mayor en 4.048 pacientes tratados en ensayos clínicos con fluconazol, durante 7 o más días: náuseas 3,7%; dolor de cabeza 1,9%; rash dérmico 1,8%; vómitos 1,7%; dolor abdominal 1,7%; y diarrea 1,5%. Los siguientes efectos adversos ocurrieron bajo condiciones donde es probable una asociación causal: **Hepatobiliar:** Han ocurrido raros casos de reacciones hepáticas severas durante el tratamiento con fluconazol (ver Advertencias). El espectro de estas reacciones hepáticas ha variado desde un leve y transitorio aumento de las transaminasas hasta a hepatitis clínica; colestasis y falla hepática fulminante, incluyendo casos fatales. Estos casos fatales se evidenciaron principalmente en pacientes en condiciones médicas subyacentes (SIDA o cáncer) y a veces durante la administración de medicación concomitante. Han ocurrido reacciones hepáticas transitorias incluyendo hepatitis e ictericia entre pacientes sin ningún otro factor de riesgo identificable. En estos casos la función del hígado se ha normalizado al discontinuar la administración de fluconazol. En dos estudios comparados para evaluar la eficacia de fluconazol para la supresión de recidiva de meningitis criptocóccica, fue observado un incremento estadísticamente significativo en los niveles de media AST (SGOT) desde un valor base de 30 UI/L hasta 41 UI/L en un ensayo y desde 34 UI/L hasta 66 UI/L en el otro. La cantidad promedio de la elevación de transaminasa sérica de más de 8 veces el límite superior del normal fue aproximadamente 1 % en pacientes tratados con fluconazol en ensayos clínicos. Estas elevaciones ocurrieron en pacientes bajo severas enfermedades subyacentes, principalmente SIDA o cáncer, muchos de los cuales estaban recibiendo múltiple medicación concomitante, incluyendo muchos conocidos como hepatotóxicos. La incidencia de transaminasas séricas anormalmente elevadas, fue mayor en pacientes tratándose con fluconazol concomitantemente con uno o más de los siguientes medicamentos: rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico, o agentes hipoglucemiantes orales derivados de la sulfonilurea. Inmunológico: en raros casos se ha informado anafilaxis.
Los siguientes efectos adversos han ocurrido en condiciones donde una asociación causal es incierta.

Sistema Nervioso Central: ataque.

Página 7 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dermatológico: desórdenes cutáneos exfoliativos incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alopecía.
Hematopoyético y Linfático: leucopenia, incluyendo neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.
Metabólico: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia.

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

Reacciones adversas en niños: En estudios clínicos Fase 2/3 realizados en los Estados Unidos y en Europa, sobre 577 pacientes de edades entre 1 día y 17 años fueron tratados con dosis de hasta 15 mg/ kg/día de fluconazol por hasta 1.616 días. El 13% de los niños sometidos al estudio presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento. Los efectos más comúnmente informados fueron vómitos (5%), dolores abdominales (3%), náuseas (2%) y diarrea (2%). El tratamiento fue discontinuado en 2,3 % de los pacientes debido a efectos clínicos adversos y en 1,4 % de los pacientes debido a anormalidades en las pruebas de laboratorio. La mayoría de las anormalidades debidas al tratamiento, detectadas en las pruebas de laboratorio fueron, elevación de las transaminasas o fosfatasa alcalina.

INTERACCIONES:
Anticoagulantes: En un estudio de interacción en pacientes masculinos sanos, fluconazol incrementó el tiempo de protrombina luego de la administración de anticoagulantes warfarínicos. A pesar de que la magnitud del cambio fue pequeña (12%), se recomienda un cuidadoso monitoreo del tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. **Hipoglucémicos orales:** Los efectos del fluconazol sobre la farmacocinética de las sulfonilureas orales administradas junto con agentes hipoglucemiantes, fueron evaluadas junto con placebo en voluntarios sanos. El Fluconazol prolonga la vida media en plasma, de las sulfonilureas orales administradas en forma simultánea (clorpropamida, glibenclamida, gliburida, glipizida y tolbutamida). Fluconazol y las sulfonilureas orales pueden administrarse conjuntamente a pacientes diabéticos, pero la posibilidad de un episodio de hipoglucemia debe tenerse en cuenta.
Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, los voluntarios sanos que recibieron fluconazol, junto con hidroclorotiazida en dosis múltiples, incrementaron las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no debiera motivar un cambio en el régimen de dosis de fluconazol en los sujetos que lo reciben junto con diuréticos, a pesar de lo cual, se debe tener en cuenta.
Warfarina: La administración de fluconazol 200 mg por día, durante 14 días, junto con una dosis única de warfarina (15 mg), produjo un aumento significativo en la respuesta del tiempo de protrombina (área bajo la curva de tiempode protrombina).
Fenitoína: La co-administración de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de ésta a un grado clínicamente significativo. Si es necesario administrar ambas drogas en conjunto, los niveles de fenitoína deben ser monitoreados y la dosis de fenitoína ajustada para mantener los niveles terapéuticos.
Anticonceptivos orales: Dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado fueron realizados 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 que, es improbable que fluconazol en dosis múltiples en estas dosis produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

IF-2023-04361511-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Rifampicina: La administración conjunta de fluconazol y rifampicina da como resultado una disminución del 25% en el área bajo la curva y en una vida media más corta (en un 20%) de fluconazol. En los pacientes que reciben en forma simultánea rifampicina, se debe considerar un aumento en la dosis de fluconazol.
Ciclosporina: En un estudio farmacocinético en pacientes con transplante renal, se encontró que 200 mg diarios de fluconazol incrementó lentamente las concentraciones de ciclosporina. Pero, en otro estudio, con dosis múltiples de 100 mg diarios, fluconazol no afectó los niveles de ciclosporina en los pacientes con transplante de médula ósea. Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que reciben fluconazol.
Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de fluconazol 200 mg durante 14 días produjo una disminución del 18% en el porcentaje de la tasa media de depuración de teofilina.
Los pacientes que reciben altas dosis de teofilina o quienes se encuentran en riesgo de toxicidad por ella, deben ser observados mientras estén recibiendo fluconazol, se les debe modificar apropiadamente la terapia si se presentan signos de toxicidad.
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 de intervalo QTC. Otro estudio con una dosis diaria de 400 mg y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol administrado en forma conjunta en dosis de 400 mg por día o mayores aumenta significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina. El uso combinado de fluconazol, a dosis de 400 mg o mayores, con terfenadina está contraindicado. (ver Contraindicaciones). La coadministración de fluconazol a dosis menores que 400 mg por día con terfenadina debe ser controlada cuidadosamente. **Cisaprida:** Se ha informado de eventos cardíacos en pacientes, incluyendo “torsade de pointes”, a los que se les administró fluconazol y cisaprida, por lo tanto, en estos casos, deberán ser monitoreados cuidadosamente.
ifabutina: Los pacientes que reciben conjuntamente rifabutina y fluconazol deben ser cuidadosamente controlados, ya que se ha informado que existe una interacción que lleva a niveles séricos aumentados de rifabutina. También se informaron casos de uveítis.
Tacrolimus: Los pacientes a los que se coadministra fluconazol y tacrolimus deben ser controlados cuidadosamente, ya que ha habido informes de neurotoxicidad.
Zidovudina: Dos estudios cinéticos dieron como resultado un incremento de los niveles de zidovudina, más probablemente causados por la disminución de la conversión de zidovudina en su mayor metabolito. Un estudio determino los niveles de zidovudina en pacientes con SIDA antes y durante la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 15 días. Hubo un incremento significativo en el área bajo la curva (AUC 20%) de zidovudina. Un segundo estudio andomizado, de dos períodos, de dos tratamientos cruzados examinó los niveles de zidovudina infectados por HIV. En dos ocasiones, separados por 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada 8 horas con o sin fluconazol 400 mg/día durante 7 días. La AUC de zidovudina se incrementó significativamente (74%) durante la coadministración con fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados para el desarrollo de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. 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 transplante de médula ósea, no ocurre ninguna alteración 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.

Página 9 de 10
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SOBREDOSIFICACION:
Ante la eventualidad de una sobredosis, puede ser adecuado al tratamiento sintomático (con medidas de sostén y lavado gástrico si fuera necesario). El Fluconazol es excretado principalmente en la orina;
una diuresis forzada tal vez provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma alrededor de un 50%.
Ante una eventual sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
(011) 4962-6666/2247 / 0-800-444-8694
Hospital A. Posadas:
(011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0-800-333-0160

PRESENTACIONES:
Cápsulas de 50 mg en envases de 10 cápsulas.
Cápsulas de 100 mg en envases de 10 cápsulas.
Cápsulas de 150 mg en envases de 1, 2, 4 y 8 cápsulas.
Cápsulas de 200 mg en envases de 2 y 10 cápsulas.

CONSERVACION:
Almacenar por debajo de 30 ºC (entre 5 ºC y 30ºC), a humedad ambiente, y al abrigo de la luz.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud **–** ANMAT
Certificado Nº 44553 Dirección Técnica: Mariela Gallego - Farmacéutica
Versión: P1103-02

anmat
SANCHEZ MORENO Sabrina Mayra
CUIL 27330749402

IF-2023-04361511-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-04361511-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-104281874 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 20:39:20 -03:00

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.11 20:39:20 -03:00