



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-38975650- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-38975650-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS VENT 3 S.R.L. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en el Certificado N° 59.859, Disposición DI-2023-2128-APN-ANMAT#MS por la cual se autorizó la Especialidad medicinal denominada FLUCONAZOL VENT 3 / FLUCONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO / 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Que los errores detectados recaen en presentaciones del certificado, prospecto e información para el paciente aprobados, además de fórmula en prospecto e información para el paciente aprobados para todas las concentraciones.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. – Rectifícase el error material detectado en el Certificado N° 59.859 DI-2023-2128-APN-ANMAT#MS, donde dice: "Presentaciones: 2, 10", debe decir: "PRESENTACIONES: 2, 4, 7, 10, 500 (UHE) y 1000 (UHE)".

ARTÍCULO 2°. – Rectifícase el error material detectado en la Disposición DI-2023-2128-APN-ANMAT#MS; apruebanse y sustitúyanse el prospecto por el obrante en el documento IF-2023-99814627-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente por el obrante en el documento IF-2023-99814617-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°. –Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.859 consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 4°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-38975650- -APN-DGA#ANMAT

mb-nm

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

FLUCONAZOL VENT3

FLUCONAZOL

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

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.

Contenido del prospecto

1. Qué es y para qué se utiliza FLUCONAZOL VENT3
2. Qué necesita saber antes de tomar FLUCONAZOL VENT3
3. Cómo usar FLUCONAZOL VENT3
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de FLUCONAZOL VENT3
6. Información adicional

1.-Qué es y para qué se utiliza FLUCONAZOL VENT3

Contiene una sustancia llamada Fluconazol, la cual pertenece a un grupo de medicamentos llamados antifúngicos triazólicos. Se utiliza para tratar una gran


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

variedad de infecciones provocadas por hongos o para prevenir la aparición de una infección fúngica.

Fluconazol está indicado para el tratamiento de: - Candidiasis vaginal aguda o recidivante cuando la terapia local no sea adecuada y, para reducir la candidiasis vaginal recurrente. - Balanitis por Cándida cuando la terapia local no sea apropiada. - Micosis cutáneas producidas por Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor e infecciones cutáneas debido a Cándida cuando la terapia sistémica esté indicada. Onicomycosis (por Tinea unguinum) cuando los tratamientos de elección no se consideren apropiados.

2.-Qué necesita saber antes de tomar FLUCONAZOL VENT3

No tome FLUCONAZOL VENT3:

- Si es alérgico al Fluconazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Se encuentra bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, astemizol, pimizida, quinidina o eritromicina.
- No debe administrarse a niños menores de 12 años.

Advertencias y precauciones

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Tiene problemas de hígado o de los riñones
- Sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón
- Tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre
- Aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).

Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

- Resistencia a especies de Cándida (C. krusei y C. auris) para las que Fluconazol no es tan efectivo y requieren otros tratamientos.



Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

- Si aparecen signos de "insuficiencia renal", en la que las glándulas renales no producen una cantidad suficiente de determinadas hormonas, como el cortisol (fatiga crónica o prolongada, debilidad muscular, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal).

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

Es posible que su médico le diga que use anticonceptivos para evitar los embarazos durante su tratamiento y durante 1 semana después de su dosis final. Si queda embarazada mientras toma Fluconazol, llame a su médico. Fluconazol puede causarle daños a su bebé.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?


Sí, debe informarle si está amamantando.

Puede continuar la lactancia después de tomar una dosis única hasta 200 mg de Fluconazol. No debe continuar la lactancia si está tomando dosis repetidas de Fluconazol.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que Fluconazol puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto.

En especial, infórmele si está bajo tratamiento con: alfentanilo, amitriptilina, amlodipina, anticonceptivos orales (que contengan etinilestradiol y levonorgestrel), atorvastatina, carbamazepina, celecoxib, ciclofosfamida, ciclosporina, diclofenac, everolimus, felodipina, fenitoína, fentanilo, fluvastatina, gliburida, glipizida, halofantrina, hidroclorotiazida, ibuprofeno, isradipina, losartán, meloxicam, metadona, midazolam, naproxeno, nifedipina, nortriptilina, prednisona, rifabutina, rifampicina, saquinavir, simvastatina,


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

sirolimus, tacrolimus, teofilina, tiazolam, tolbutamida, vinblastina, vincristina, vitamina A, voriconazol, warfarina, zidovudina.

Advertencia sobre excipientes:

Los comprimidos de Fluconazol contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Debido a que Fluconazol puede producir mareos o convulsiones, evite realizar tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental hasta que usted conozca cómo le afecta el producto.

3. Cómo tomar FLUCONAZOL VENT3

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado. La dosis y duración del tratamiento será establecida por su médico en función del tipo y gravedad de la infección.

Debería comenzar a sentirse mejor a los pocos días de tratamiento con Fluconazol. Si los síntomas no mejoran, o si empeoran, llame a su médico.

Siga usando Fluconazol hasta que su médico le indique que deje de hacerlo, aunque se sienta mejor. No deje de tomar Fluconazol sin consultar a su médico. Si deja de tomar Fluconazol demasiado pronto, es posible que su infección regrese después de poco tiempo.

Si padece problemas de riñón, es necesario modificar la dosis

En caso de tratamientos de dosis únicas, no es necesario modificar la dosis de Fluconazol. No obstante, puede que su médico modifique la posología en función de su condición clínica.

En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis

No, no es necesario modificar la dosis de Fluconazol en pacientes de edad


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

avanzada con función renal normal. Se debe utilizar con precaución

¿Cómo debo tomar FLUCONAZOL VENT3?

Los comprimidos pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

Si se olvidó de tomar la dosis del medicamento

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que sea casi la hora de su siguiente dosis. En tal caso, no ingiera más que una dosis. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si tomó de más o bien ante una ingesta accidental

Consulte con su médico o:

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.


Puede precisar de atención médica urgente.

4.-Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunas personas desarrollan **reacciones alérgicas** aunque las reacciones alérgicas graves son raras. Si aparecen algunos de los siguientes síntomas, **comuníquese inmediatamente a su médico.**

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


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

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).
- Fluconazol puede afectar a las glándulas renales y a la cantidad de hormonas esteroides segregadas.

Los signos que indican problemas suprarrenales incluyen:

- Cansancio.
- Debilidad muscular.
- Pérdida de apetito.
- Pérdida de peso.
- Dolor abdominal.

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Fluconazol y

comuníquese inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos:

Adicionalmente, 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.

A continuación se listan los efectos adversos según la cantidad de pacientes afectados en:

Frecuentes que afectan a 1 de cada 10 pacientes:

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

Poco frecuentes que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000:

- 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.

Raros, que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 10.000:

- 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 la 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.

Frecuencia no conocida:

Trastornos en la piel: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras

su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar con Farmacovigilancia de ANMAT o bien con la dirección técnica de la empresa.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5.- Conservación de FLUCONAZOL VENT3

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y humedad.

No consumir el medicamento luego de su fecha de vencimiento informada en el envase que corresponde al último día del mes indicado.

6.- Información adicional

Composición

Fluconazol Vent3

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 50 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato, Celulosa.

Fluconazol Vent3

Cada comprimido contiene

Fluconazol 100

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato, Celulosa.

Fluconazol Vent3

Cada comprimido contiene

Fluconazol 150



Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato, Celulosa.

Fluconazol Vent3

Fluconazol Vent3

Cada comprimido contiene

Fluconazol 200

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato, Celulosa.

Presentación:

Envases con:

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 50 mg: 7,10, 20, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 100 mg: 2, 4, 7, 10, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 150 mg: 1, 2, 4, 8, 10, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 200 mg: 2, 4, 7, 10, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

VENT-3 S.R.L. J. Jufré (S) 4820 B°. J. I. Díaz III sec., CP 5014. Córdoba.

Director Técnico: Roberto C. Ghigo, Farmacéutico

Fecha de última revisión:



Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. FLUCONAZOL VENT 3 EX-2023-38975650- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.27 15:39:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.27 15:39:14 -03:00

PROYECTO DEL PROSPECTO PARA PROFESIONAL

Industria Argentina

FLUCONAZOL VENT3

FLUCONAZOL

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Composición

Fluconazol Vent3

Cada comprimido contiene:

Fluconazol 50 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 12,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 3 mg,

Estearato de magnesio 3 mg, Lauril sulfato de sodio 0,15 mg, Lactosa

monohidrato 61 mg, Celulosa 20.3 mg.

Fluconazol Vent3

Cada comprimido contiene

Fluconazol 100 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 25 mg, Dióxido de silicio coloidal 6 mg,

Estearato de magnesio 6 mg, Lauril sulfato de sodio 0,3 mg, Lactosa

monohidrato 122 mg, Celulosa 40.7 mg.

Fluconazol Vent3

Fluconazol 150 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 37,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 9 mg,

Estearato de magnesio 9 mg, Lauril sulfato de sodio 0,45 mg, Lactosa

monohidrato 183 mg, Celulosa 61 mg.


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Fluconazol Vent3

Cada comprimido contiene

Fluconazol 200 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 50 mg, Dióxido de silicio coloidal 12 mg, Estearato de magnesio 12 mg, Lauril sulfato de sodio 0,60 mg, Lactosa monohidrato 244.1 mg, Celulosa 81.4 mg.

Acción terapéutica:

Antimicótico de uso sistémico.

Código ATC: J02AC01

Indicaciones:

Activo por vía oral en candidiasis vaginal, orofaríngea, esofágica y sistémica. Infección del tracto urinario y peritonitis. Meningitis criptococócica. Profilaxis en pacientes con trasplante de médula ósea. Dermatomicosis (tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicosis)) e infecciones dérmicas por *Candida*.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Fluconazol es un fármaco antifúngico triazólico. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición del citocromo P-450 fúngico mediado por la desmetilación del 14-alfa-lanosterol, etapa fundamental en la biosíntesis del ergosterol fúngico. La acumulación de 14-alfa-metil esteroides se relaciona con la consiguiente pérdida de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de fluconazol. Fluconazol ha demostrado ser más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que por los sistemas enzimáticos P-450 de varios mamíferos.

Mecanismos de resistencia

Candida spp ha desarrollado numerosos mecanismos de resistencia a los


ROBERTO GHISSO
FARMACÉUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

agentes antifúngicos azólicos. Se sabe que las cepas fúngicas que han desarrollado uno o más de dichos mecanismos de resistencia, exhiben mayores concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para fluconazol, lo que impacta negativamente en la eficacia clínica e *in vivo*.

Se han comunicado casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, que con frecuencia de forma inherente no son sensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Tales casos pueden necesitar una terapia antifúngica alternativa.

Susceptibilidad in vitro

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Por vía oral fluconazol es bien absorbido, con niveles plasmáticos (y biodisponibilidad sistémica) superiores al 90%, respecto a los niveles alcanzados tras administración intravenosa. La absorción por vía oral no se ve afectada por la administración conjunta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas post dosis. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. Un 90% de los niveles en estado de equilibrio se alcanzan a los 4 ó 5 días tras dosis múltiples una vez al día. La administración de una dosis de carga (el día 1), doble de la dosis diaria habitual, eleva los niveles plasmáticos al 90% de los niveles en estado de equilibrio, ya el día 2.

Distribución

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

La penetración de fluconazol en todos los líquidos corporales estudiados es alta. Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos. En pacientes con meningitis fúngica, la concentración de


Roberto Ghigò
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

fluconazol en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente el 80% de la plasmática. Se alcanzan elevadas concentraciones de fluconazol, por encima de las concentraciones séricas, en el estrato córneo, en la dermis y epidermis y en el sudor ecrino. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. A la dosis de 50 mg una vez al día, la concentración de fluconazol tras 12 días fue 73 µg/g, y 7 días tras la interrupción del tratamiento, aún era de 5,8 µg/g. A la dosis de 150 mg 1 vez a la semana, la concentración de fluconazol en el estrato córneo en el día 7 era 23,4 µg/g y 7 días tras la segunda dosis aún era de 7,1 µg/g.

La concentración de fluconazol en las uñas tras cuatro meses de administración de 150 mg una vez a la semana, fue de 4,05 µg/g en uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; fluconazol era aún medible en muestras de uñas tomadas 6 meses tras la finalización del tratamiento.

Metabolismo

Fluconazol se metaboliza muy poco. De una dosis radiactiva, solo el 11% se excreta metabolizado en orina.

Fluconazol es un inhibido selectivo de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4

Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19.

Excreción

La semivida de eliminación plasmática de fluconazol es aproximadamente 30 horas. Su eliminación es preferentemente renal, apareciendo en la orina el 80% de la dosis sin modificar. El aclaramiento de fluconazol es proporcional al aclaramiento de creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes.

Su larga semivida de eliminación permite la administración de una dosis única en el tratamiento de la candidiasis vaginal y de una dosis diaria o una dosis semanal en el tratamiento del resto de las indicaciones.

Farmacocinética en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR < 20 ml/min) la semivida aumentó de 30 a 98 horas.

Consecuentemente, la reducción de la dosis es necesaria. Fluconazol se elimina por hemodiálisis y en menor extensión por diálisis peritoneal. Después de una sesión de hemodiálisis de 3 horas, alrededor del 50% se elimina desde la

sangre.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos se observaron efectos únicamente con exposiciones consideradas excesivas frente a la exposición en humanos, lo que tiene poca relevancia para el uso clínico.

Carcinogénesis

Fluconazol no mostró evidencias de potencial carcinogénico en ratas y ratones tratados por vía oral durante 24 meses con dosis de 2,5; 5 ó 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 veces la dosis recomendada en humanos). Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día presentaron una incidencia elevada de adenomas hepatocelulares.

Mutagénesis

Fluconazol, con o sin activación metabólica, dio negativo en el test de mutagenicidad en 4 cepas de *Salmonella typhimurium*, y en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Estudios citogenéticos *in vivo* (células de medula ósea murinas, tras la administración oral de fluconazol) e *in vitro* (linfocitos humanos expuestos a fluconazol a dosis de 1000 µg/ml) no demostraron evidencia de aberraciones cromosómicas.

Toxicidad reproductiva

Fluconazol no alteró la fertilidad de ratas machos o hembras tratadas por vía oral con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg o tratadas por vía parenteral con dosis de 5, 25 ó 75 mg/kg.

No hubo efectos fetales a las dosis de 5 ó 10 mg/kg; se observó un incremento en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación pélvica renal) y retrasos en la osificación a las dosis de 25 y 50 mg/kg y a dosis superiores. A las dosis entre 80 mg/kg y 320 mg/kg se incrementó la embrioletalidad en ratas y las anomalías fetales incluyendo costillas ondulantes, paladar partido y osificación craneo-facial anormal.

El comienzo del parto se retrasó ligeramente a dosis orales de 20 mg/kg y se observó distocia y prolongación del parto en algunas hembras a dosis intravenosas de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Las alteraciones del parto se reflejaron


Roberto Chigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

en un ligero incremento en el número de crías nacidas muertas y en una disminución en la supervivencia neonatal con esos niveles de dosis. Estos efectos sobre el parto son consistentes con la propiedad específica de especie de disminución de estrógenos con altas dosis de fluconazol. Dicho cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con fluconazol.

Posología y modo de administración

Candidiasis vaginal: La dosis recomendada de Fluconazol es una dosis única de 150 mg. Para evitar la reinfección es aconsejable el tratamiento concomitante de la pareja con igual dosis de 150 mg en una única toma.


Candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada es de 200 mg el primer día, seguida de 100 mg una vez al día. El tratamiento debe ser continuado durante 14 días. Para la candidiasis oral atrófica asociada al uso de dentaduras postizas, la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días administrada concomitantemente con medidas antisépticas locales de la dentadura postiza.

Candidiasis esofágica: La dosis recomendada es de 200 mg el primer día seguida por 100 mg una vez al día. Se pueden utilizar dosis de hasta 400 mg/día según criterio médico. El tratamiento debe prolongarse durante un mínimo de 3 semanas, y por lo menos dos semanas siguiendo a la resolución de los síntomas.

Candidiasis sistémica: No se ha establecido la dosis terapéutica óptima y la duración de la terapia en candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada, y neumonía. En estudios abiertos con un número limitado de pacientes se han utilizado dosis de hasta 400 mg diarios.

Infección del tracto urinario y peritonitis: Se recomiendan dosis diarias entre 50 y 200 mg.

Meningitis criptocócica: La dosis recomendada para el tratamiento de la meningitis aguda criptocócica es de 400 mg el primer día, seguida de 200 mg una vez al día. Se pueden utilizar dosis de 400 mg al día, según criterio médico. La duración del tratamiento para la terapia inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas luego de la negativización del cultivo del


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

líquido cefalorraquídeo. La dosis recomendada de Fluconazol para la supresión de la recurrencia de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, es de 200 mg diarios.

Profilaxis en pacientes con trasplante de médula ósea: La dosis recomendada para la prevención de candidiasis en pacientes con trasplante de medula ósea es de 400 mg una vez al día. En los pacientes donde se presume que puede haber una severa granulocitopenia (menos de 500 neutrófilos por mm^3) se debe comenzar con Fluconazol en forma profiláctica algunos días antes del comienzo de neutropenia y continuar durante 7 días luego que el número de neutrófilos alcanzó las 1000 células por mm^3 .

Dermatomicosis: La dosis recomendada para las dermatomicosis (tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por Candida) es de 150 mg por semana ó 50 mg por día de 2 a 4 semanas.

En tinea pedis puede ser necesario un tratamiento de hasta 6 semanas.

Tinea unguium (onicomicosis): la dosis es de 150 mg por semana y debe seguirse hasta que la uña afectada sea reemplazada. En las uñas de las manos el crecimiento se produce dentro de los 3 a 6 meses; en los pies éste puede tardar de 6 a 12 meses.

Tinea versicolor: 300 mg 1 vez por semana durante 2 semanas. En algunos casos debe aumentarse a una tercera dosis semanal de 300 mg. Como régimen alternativo puede indicarse 50 mg una vez al día durante 2 a 4 semanas.

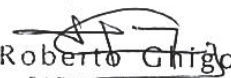
Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal (ver "*Pacientes con insuficiencia renal*").

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a la población pediátrica) con insuficiencia de la función renal que reciban dosis múltiples de fluconazol, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación.


Roberto Grigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Después de esta dosis

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis
> 50	100 %
≤ 50	50%
Pacientes en diálisis regular	100% después de la diálisis

En los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con su clearance de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Población adolescente (12-17 años)

En la población adolescente, la dosis es similar a la del adulto, no debe excederse una dosis máxima de 400 mg al día.

La duración del tratamiento está basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol se administra como una dosis única diaria.

Contraindicaciones

No tome FLUCONAZOL VENT3:

- Si es alérgico al Fluconazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Se encuentra bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina o eritromicina.
- No debe administrarse a niños menores de 12 años.

Advertencias y precauciones

Toxicidad renal

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal. ketoconazol es conocido por causar insuficiencia renal, esto también

podría ser aplicable a fluconazol, aunque solo se ha observado en raras ocasiones.

Toxicidad hepatobiliar

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad de fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave.

Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar a su médico.

Trastornos cardiovasculares

Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de *torsades de pointes* en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anomalías electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con estas condiciones potencialmente proarrítmicas. La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicado.



Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Reacciones dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones ampollosas o eritema multiforme.

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

Candidiasis:

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

Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia.

Información sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre las que se incluye *torsades de pointes* en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol.

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio realizado con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicad. Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*.

La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada.

Pimozida: Aunque no se han realizado estudios *in vitro* ni *in vivo*, la administración concomitante de fluconazol y pimozida puede dar lugar a una


Roberto Chigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones *torsades de pointes*. La administración concomitante 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 resultar en una inhibición del

metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con una prolongación del intervalo y casos raros de *torsades de pointes*. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada.

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada.

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos no está recomendado:

Amiodarona: El uso concomitante de fluconazol con amiodarona puede dar lugar a la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se combinan ambos fármacos, especialmente con altas dosis de fluconazol (800 mg).

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse. *El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar la dosis:*

Efecto de otros medicamentos en fluconazol:

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del AUC y un 20% de acortamiento de la semivida de fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra fluconazol oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o en pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce afectación clínicamente significativa en la absorción de fluconazol.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de varias dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol aumento la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Con un efecto de esta magnitud, no debería ser necesario modificar la pauta posológica de fluconazol en sujetos que reciben diuréticos de forma concomitante.

Efectos de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 y moderado del CYP3A4.

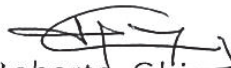
Fluconazol es además un inhibidor del isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con alguno de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento.

Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 µg/kg) en voluntarios sanos, el AUC₁₀ de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4.

Puede ser necesario ajustar la dosis.

Amitriptilina, nortriptilina: .Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 5- nortriptilina y/o S- amitriptilina. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

Anfotericina B: La administración concomitante de fluconazol y anfotericina B a


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *A. fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico o indanodiona a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral demidazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentó el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente.

La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentó el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Carbamacepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamacepina,

habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamacepina del 30 % tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamacepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamacepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Por tanto, fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente en busca de acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.

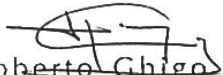
Celecoxib: El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C max y el AUC de celecoxib en un 68 % y un 134 %, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener gran consideración del riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

Fentanilo: Se ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción del fentanilo y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo. Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina, y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina.

Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser


Roberto Chigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (CK).

El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe interrumpirse si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiolisis.

Immunosupresores (p. ej.: ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hay un incremento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse, reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

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

Sirolimus: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus debido, presumiblemente, a la inhibición del metabolismo de sirolimus vía CYP3A4 y glicoproteína-P. Puede utilizarse esta combinación siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, mecanismo de acción del losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona.


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.


Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La Cmax y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia.

De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la Cmax y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron un 15% y un 82% respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC₂₄ de fenitoína del 75 % y de la Cmin del 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

Prednisona: Se ha notificado un caso de un receptor de trasplante de hígado en tratamiento con prednisona que desarrolló una insuficiencia corticoadrenal aguda al suspender el tratamiento con fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses. Probablemente, la retirada de fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento en el metabolismo de la prednisona. Por tanto, los pacientes que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y fluconazol deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Rifabutin: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutin, aumentando el AUC de rifabutin hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutin. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutin.


Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la C_{max} de saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.

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

Vitamina A: Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TÉCNICO

vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9 y CYP3A4): La coadministración por vía oral de voriconazol(400 mg cada 12 horas durante 1día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol (400 mg el primer día, seguido de200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó laCmax y el AUC_T de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%)y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la monitorización de los efectos adversos asociada a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la Cmax y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

Azitromicina: En un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados y fluconazol a dosis múltiples. Fluconazol a dosis de 50 mg no produjo efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de fluconazol, el AUC de etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de múltiples dosis de fluconazol a dichas dosis, afecte la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.


Roberto Chigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Ivacator: La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1) en 1.9 veces. Se recomienda una reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo:

El Fluconazol ha sido poco utilizado durante el embarazo en humanos. Han sido observados solamente en animales efectos adversos fetales con una dosificación asociada con toxicidad materna. Estos hallazgos no son considerados relevantes para el Fluconazol cuando se lo utiliza en dosis terapéuticas. Sin embargo, el uso de Fluconazol 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.

Uso durante la lactancia:


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

Fertilidad:

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones que pueden surgir mientras toman Fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre


Roberto Chigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

cualquiera de estos síntomas.

Reacciones adversas


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

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

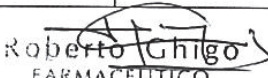
La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órgano y sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia hipertrigliceridemia hipopotasemia	


Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto	Temblor	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardíacos			<i>Torsades de pointes</i> prolongación del intervalo QT	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca		
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanina Aminotransferasa, aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre	Colestasis, ictericia, bilirrubina aumentada	Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Erupción medicamentos a, urticaria, prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema,	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)


 ROBERTO GHILGO
 FARMACEUTICO
 MP 4273-1
 DIRECTOR TECNICO

			edema facial, alopecia	
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre		
* incluyendo Erupción fija farmacológica				

Población adolescente (12 – 17 años):


El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, son comparables a los observados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT.

Sobredosis

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


 Roberto Ghigo
 FARMACEUTICO
 MP 4273-1
 DIRECTOR TECNICO


En caso de sobredosis, deberá instituirse un tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavado gástrico), según indicación clínica. Fluconazol se excreta principalmente por la orina. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50 %. Los efectos clínicos de la administración de altas dosis de Fluconazol en ratones y ratas incluyeron una reducción en la motricidad y en la respiración, ptosis, lagrimeo, salivación, incontinencia urinaria, pérdida del reflejo de enderezamiento, y cianosis; en algunos casos la muerte estuvo precedida por convulsiones clónicas.

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

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

Hospital A. Posadas (011) 4634-6648 / 4658-7777

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"
Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, en su envase original



Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO

Presentación:

Envases con:

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 50 mg: 7,10, 20, 500 y 1000 comprimidos,
siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 100 mg: 2, 4, 7, 10, 500 y 1000 comprimidos,
siendo las dos últimas para Uso Hospitalario Exclusivo

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 150 mg: 1, 2, 4, 8, 10, 500 y 1000 comprimidos,
siendo las dos últimas para Uso Hospitalario Exclusivo

Fluconazol Vent3 /Fluconazol 200 mg: 2, 4, 7, 10, 500 y 1000 comprimidos,
siendo las dos últimas para Uso Hospitalario Exclusivo

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de.
Certificado N°

VENT-3 S.R.L. J. Jufré (S) 4820 B°. J. I. Díaz III sec., CP 5014. Córdoba.

Director Técnico: Roberto C. Ghigo, Farmacéutico

Fecha de última revisión:



Roberto Ghigo
FARMACEUTICO
MP 4273-1
DIRECTOR TECNICO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. FLUCONAZOL VENT 3 EX-2023-38975650- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.27 15:39:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.27 15:39:36 -03:00