



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1694-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 12 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-35948288-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-35948288-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRB PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FUNGOTOTAL / FLUCONAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FLUCONAZOL 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg; aprobada por Certificado N° 49.207.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TRB PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FUNGOTOTAL / FLUCONAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FLUCONAZOL 50 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg; el

nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.207, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente.

EX-2018-35948288-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.12 10:30:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT
30715117584
Date: 2018.11.12 10:30:36 -0300

PROYECTOS DE PROSPECTOS

FUNGOTOTAL®
FLUCONAZOL
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Fungototal® 50 mg. contiene: Fluconazol 50 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Propilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de Fungototal® 100 mg. contiene: Fluconazol 100 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Propilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de Fungototal® 150 mg. contiene: Fluconazol 150 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Lay- AQ P50204P.

Cada comprimido recubierto de Fungototal® 200 mg. contiene: Fluconazol 200 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Propilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimicótico sistémico.

CÓDIGO ATC: J02A C01.

INDICACIONES

Fungototal® está indicado para el tratamiento de:

- ✓ Candidiasis vaginal (infección vaginal por levaduras de la familia *Cándida*).
- ✓ Candidiasis orofaríngea y esofágica.

En estudios abiertos no comparativos en un número relativamente pequeño de pacientes, Fluconazol ha sido también efectivo para el tratamiento de *Cándida* en infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones sistémicas por *Cándida* incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía.

- ✓ Meningitis criptocócica. En un estudio multicéntrico en el que se comparó Fluconazol (200 mg/día) y anfotericina B (0,3 mg/kg/día) para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, un análisis multivariado reveló tres factores pretratamiento que predecían la muerte durante el curso de la terapia: estado mental anormal, título de antígeno criptococal en fluido cerebroespinal mayor a 1:1024 y un fluido cerebroespinal con un conteo de glóbulos blancos de menos de 20 células por mm cúbico. La mortalidad entre pacientes de alto riesgo fue de 35% y 40% para pacientes

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

trb pharma s.a.
Página 1 de 12
Página 1 de 24
FARM. TECN. ARGENTINA S.R.L.
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

tratados con anfotericina B y Fluconazol respectivamente ($p=0,58$). Las dosis óptimas y regímenes para pacientes con meningitis criptocócica aguda y de alto riesgo de falla del tratamiento deben aún ser determinadas (Saag, et al. N Engl J Med 1992; 326:83-9). No han sido efectuados estudios de comparación entre Fluconazol y anfotericina B en pacientes sin HIV.

- ✓ Profilaxis. Fluconazol está también indicado para disminuir la incidencia de candidiasis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que reciben quimioterapia citotóxica y / o terapia de radiación.

Las muestras para cultivos de hongos y otros estudios relevantes de laboratorio (serología, histopatología) deberían ser obtenidas antes de comenzar con la terapia, de manera de aislar e identificar el microorganismo causal de la infección. La terapia puede ser instituida antes de conocer los resultados de los estudios de laboratorio; de todas maneras, una vez que se dispone de los resultados, la terapia anti-infecciosa debe ser ajustada en consecuencia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Fluconazol es un inhibidor altamente selectivo de la C¹⁴ alfa-desmetilación de los esteroides por la citocromo fúngica P-450.

La desmetilación de las células de los mamíferos es mucho menos sensible a la inhibición por Fluconazol.

La consiguiente pérdida de esteroides normales se correlaciona con la acumulación de los 14 alfa-metil esteroides en los hongos y podría ser responsable de la actividad fungistática del Fluconazol.

Fluconazol 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 y en animales inmunocomprometidos; por *Cryptococcus neoformans*, incluso infecciones intracraneanas; por *Micosporum spp.*; y por *Trichophyton spp.* El Fluconazol también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluso infecciones por *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, incluso infecciones intracraneanas y por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

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 y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica) están 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 después de la 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) el doble de la usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90 % de los niveles del estado estable en el segundo día. El volumen de distribución aparente se 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 de la droga en saliva y esputo son similares a los plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica, los niveles de Fluconazol en

trb pharma s.a.

ANUETA ROMANENGI
APODERADA

IF-2018-53257030-CAPEN-DERAMA-MAT
IF-2018-50752613-APN-DERAMA-MAT

Farm. TELMA M. FIANDRINO
Pág. 3 de 24
Pág. 3 de 24
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

el líquido cefalorraquídeo son de alrededor del 80 % de los niveles plasmáticos correspondientes. Elevadas concentraciones de Fluconazol en la piel, por encima de las concentraciones séricas, son alcanzadas en el estrato córneo, epidermis-dermis y sudor ecrico. Fluconazol se acumula en el estrato córneo. 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 de 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 las uñas sanas y de 1,8 µg/g en uñas enfermas; y el Fluconazol fue aún medible en las muestras de uñas 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 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 y una dosis diaria y de una vez por semana en el tratamiento de otras indicaciones. 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 las mujeres en edad fértil. El Fluconazol en dosis de 200 a 400 mg diarios no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta a la estimulación con ACTH, en voluntarios sanos de sexo masculino. Los estudios de interacción con antiplirina indican que 50 mg, en dosis única o múltiple, no afectan el metabolismo de esta sustancia.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Dosaje y administración en adultos

Dosis única: candidiasis vaginal: la dosificación indicada para la candidiasis vaginal es una dosis oral única de 150 mg.

Dosis múltiples: En general, una dosis de carga correspondiente al doble de la dosis diaria es recomendada en el primer día de la terapia de manera que al segundo día de la terapia las concentraciones plasmáticas se encuentren cercanas a las de estado estacionario.

La dosis diaria de Fluconazol para el tratamiento de infecciones que no sean candidiasis vaginal deben estar basadas en el organismo infeccioso y en la respuesta del paciente a la terapia. El tratamiento debe ser continuado hasta que los parámetros clínicos y de laboratorio indiquen que la actividad fúngica ha desaparecido. Un período inadecuado de tratamiento puede llevar a una recurrencia de la infección activa. Los pacientes con SIDA y con meningitis criptocócica o candidiasis orofaríngea recurrente usualmente requieren terapia de mantenimiento para prevenir recaídas.

Candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada de Fluconazol para las candidiasis orofaríngeas es de 200 mg en el primer día, seguida de dosis de 100 mg diarios. Las evidencias clínicas de candidiasis orofaríngeas se resuelven en unos pocos días, pero el tratamiento debe ser continuado por lo menos por 2 semanas para disminuir la probabilidad de recaídas.

Candidiasis esofágica: La dosis recomendada de Fluconazol para la candidiasis esofágica es de 200 mg en el primer día, seguida de una dosis de 100 mg diarios. Pueden ser utilizadas dosis de hasta 400 mg por día, basadas en el juicio del médico sobre la respuesta a la terapia por parte

Pharma S.A.
 JUNETA ROMANENGI
 APODERADA

IF-2018-532570-00-ANMAT
 IF-2018-507526-13-APNS DGA#ANMAT
 Form. TELM/M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE DE CALIDAD
 Página 5 de 24
 página 7 de 122

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

del paciente. Los pacientes con candidiasis esofágica deberían ser tratados por un mínimo de tres semanas y por lo menos por dos semanas posteriores a la resolución de los síntomas.

Infecciones sistémicas por *Cándida*: Para infecciones sistémicas por *Cándida*, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y neumonía, la dosis terapéutica óptima y la duración de la terapia no han sido establecidas. En estudios abiertos, no comparativos, sobre un pequeño número de pacientes, se han utilizado dosis de hasta 400 mg diarios.

Infecciones urinarias y peritonitis: Para el tratamiento de infecciones urinarias y peritonitis por *Cándida*, se han utilizado dosis de 50-200 mg diarios en estudios abiertos, no comparativos, sobre un pequeño número de pacientes.

Meningitis criptocócica: La dosis recomendada para el tratamiento agudo de la meningitis criptocócica es de 400 mg en el primer día, seguido de 200 mg diarios. Una dosis única de 400 mg una vez al día puede ser usada, basada en el juicio del médico sobre la respuesta del paciente a la terapia. La duración recomendada para el tratamiento terapéutico inicial de meningitis criptocócica es de 10-12 semanas después de que el fluido cerebroespinal da resultados negativos en los cultivos. La dosis recomendada de Fluconazol para la supresión de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA es 200 mg diarios en una sola toma.

Profilaxis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea: La dosis diaria recomendada de Fluconazol para la prevención de candidiasis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea es de 400 mg en una toma diaria única. En los pacientes que se sabe que tendrán una granulocitopenia severa (menos de 500 neutrófilos por mm cúbico) debería comenzar la profilaxis varios días antes del comienzo de la neutropenia, y continuarla por 7 días después que el conteo de los neutrófilos supere las 1000 células por mm cúbico.

Dosis y administración en niños

El siguiente esquema de equivalencia de dosis debería proveer, en manera general, una equivalencia entre pacientes adultos y pediátricos:

Paciente pediátrico	Adulto
3 mg / kg	100 mg
6 mg / kg	200 mg
12* mg / kg	400 mg

* Algunos niños más grandes pueden tener clearances similares a los de los adultos. No se recomiendan dosis que excedan los 600 mg / día.

Las experiencias con Fluconazol en neonatos es limitada a estudios farmacocinéticos en neonatos prematuros. Basado en la prolongada vida media vista en neonatos prematuros (de edad gestacional de 26 a 29 semanas), estos niños, en las primeras dos semanas de vida, deberían recibir la misma dosis (mg/kg) que un niño mayor, pero administrada cada 72 horas. Después de las primeras dos semanas, a estos niños debería ser administrada una dosis diaria. No hay información exhaustiva de farmacocinética de Fluconazol en neonatos.

Candidiasis orofaríngea: La dosis recomendada de Fluconazol para candidiasis orofaríngea en niños es de 6 mg/kg en el primer día, seguida de 3 mg/kg una vez al día. El tratamiento debería ser administrado por un mínimo de 2 semanas para disminuir las probabilidades de recaídas.

Candidiasis esofágica: Para el tratamiento de candidiasis esofágica la dosis recomendada de Fluconazol en niños es de 6 mg / kg en el primer día, seguida de 3 mg / kg diarios en una dosis

trb pharma s.a.

JUANITA ROMANENGI
APODERADA

H-2018-35237036-APN/DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN/DERM#ANMAT

Página 7 de 24
FED. TELAR. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

única. Se pueden utilizar dosis de hasta 12 mg/kg/día, basadas en el juicio del médico sobre la respuesta a la terapia por parte del paciente. Los pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados por un mínimo de tres semanas y seguidos de dos semanas una vez que se han resuelto los síntomas

Infecciones sistémicas por Cándida: Para el tratamiento de candidemia e infecciones diseminadas por Cándida se han utilizado dosis diarias de 6-12 mg /kg/día en estudios abiertos no comparativos sobre un pequeño número de niños.

Meningitis criptocócica: Para el tratamiento de meningitis criptocócica la dosis recomendada es de 12 mg/kg en el primer día, seguida de 6 mg/kg en una toma diaria única. Una dosis única diaria de 12 mg/kg puede ser utilizada, basada en el juicio del médico sobre la respuesta del paciente a la terapia. La duración recomendada para el tratamiento inicial de la meningitis criptocócica es de 10-12 semanas después que los cultivos del fluido cerebro espinal den resultados negativos. Para suprimir la recaída de la meningitis criptocócica en niños con SIDA, la dosis recomendada de Fluconazol es de 6 mg/kg en una toma única diaria.

Administración en pacientes con función renal disminuida:

Fluconazol es eliminado principalmente por excreción renal sin ser alterado por el organismo. No hay necesidad de ajustar la dosis única para candidiasis vaginal en pacientes con función renal disminuida. En pacientes con función renal disminuida que van a recibir múltiples dosis de Fluconazol, puede ser administrada una dosis inicial de 50 a 400 mg. Posteriormente, la dosis diaria, de acuerdo a la indicación, debería basarse en la siguiente tabla:

Depuración de creatinina (mL / minuto)	Porcentaje de dosis recomendada
≥ 50	100 %
≤ 50	50 %
Pacientes recibiendo diálisis	Una dosis luego de cada sesión regularmente de diálisis

Estas son dosis sugeridas basadas en datos farmacocinéticos. Pueden ser necesarios posteriores ajustes dependiendo del estado clínico del paciente.

Cuando la creatinina sérica es el único dato disponible de función renal, la siguiente fórmula (basada en sexo, peso y edad del paciente) debería ser aplicada para estimar el clearance de creatinina en adultos:

$$\text{Hombres: } \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/100mL)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor obtenido para hombres

Si bien la farmacocinética de Fluconazol no ha sido estudiada en niños con insuficiencia renal, la reducción de la dosis en niños con insuficiencia renal debería ser paralela a la recomendada para adultos. La siguiente fórmula puede ser utilizada para estimar el clearance de creatinina en niños:

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

trb pharma s.a.
FRANCO TELLO FIANDRINO
DIRECTOR TÉCNICO
IF-2018-53257096-APN-DGA#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

$\frac{K \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/100mL)}}$

(donde K=0,55 para niños más grandes de 1 año y 0,45 para Infantes).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la droga o a los compuestos azólicos relacionados.

ADVERTENCIAS

Lesión hepática: Fluconazol ha sido asociado con raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo mortalidad primariamente en pacientes con serias condiciones médicas subyacentes. En casos de hepatotoxicidad asociada con Fluconazol, no se observaron relaciones serias entre la dosis diaria total, duración de tratamiento, sexo o edad del paciente.

La hepatotoxicidad de Fluconazol ha sido generalmente, pero no siempre, reversible al discontinuar el tratamiento. Los pacientes que desarrollaron tests de la función del hígado anormal durante el tratamiento con Fluconazol deben ser controlados para el desarrollo de lesiones hepáticas más severas. Fluconazol debería ser discontinuado si los signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad de hígado desarrollados fueran atribuibles a Fluconazol.

Anafilaxis: en raros casos se ha reportado anafilaxis

Dermatológicas: los pacientes rara vez han desarrollado desórdenes cutáneos exfoliativos durante el tratamiento con Fluconazol. En pacientes con serias enfermedades subyacentes (predominantemente SIDA y malignidades), éstos han terminado con un resultado fatal. Los pacientes que han desarrollado rashes durante el tratamiento con Fluconazol deberían ser controlados intimamente e interrumpir el tratamiento si las lesiones progresan.

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

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

PRECAUCIONES

General

Dosis única: la conveniencia y eficacia de la dosis única del comprimido del régimen de Fluconazol para el tratamiento de infecciones vaginales debería ser sopesada contra la aceptabilidad de una elevada incidencia de eventos adversos relacionados con el medicamento con Fluconazol (26%) versus agentes intravaginales (16%) en estudios clínicos comparativos en Estados Unidos.

Interacciones medicamentosas

tab pharma s.a.
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DERM#ANMAT
FERR. TELMAR/PIANDRINO
DIRECTORIA TÉCNICA
PÁGINA 8 DE 12
Página 11 de 24
Página 13 de 22

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

Se han observado las siguientes interacciones medicamentosas clínica o potencialmente significativas entre Fluconazol y los siguientes agentes/ clases. Las mismas se describen con mayor detalle abajo:

- ✓ *Hipoglicémicos orales*: La hipoglicemia clínicamente significativa puede ser precipitada por el uso de Fluconazol con agentes hipoglicémicos orales; se ha reportado una fatalidad por hipoglicemia en asociación con Fluconazol y el uso de gliburidas combinados. Fluconazol reduce el metabolismo de tolbutamida, gliburida, y gliplizida e incrementa la concentración plasmática de estos agentes. Cuando Fluconazol es utilizado concomitantemente con estos u otros agentes hipoglicémicos orales sulfonilureos, las concentraciones de glucosa en sangre deben ser cuidadosamente controladas y la dosis de sulfonilureas deben ser ajustadas en caso de ser necesario.
- ✓ *Anticoagulantes tipo cumarina*: El tiempo de la protrombina puede ser incrementado en pacientes que reciben Fluconazol concomitante con anticoagulantes tipo cumarina. El control cuidadoso del tiempo de la protrombina en pacientes que reciben Fluconazol y anticoagulantes tipo cumarina es recomendado.
- ✓ *Fenitoína*: Fluconazol incrementa las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se recomienda un cuidadoso control de las concentraciones de fenitoína en los pacientes que recibieron Fluconazol y fenitoína.
- ✓ *Ciclosporina*: Fluconazol puede incrementar significativamente los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplante renal o sin daño renal. Se recomienda un cuidadoso control en las concentraciones de ciclosporina y creatinina sérica en los pacientes que reciben Fluconazol y ciclosporina.
- ✓ *Rifampin*: Rifampin incrementa el metabolismo del Fluconazol actualmente administrado. Dependiendo de las circunstancias clínicas, debe tenerse consideración al aumento de la dosis de Fluconazol cuando se administra con rifampin.
- ✓ *Teofilina*: Fluconazol incrementa las concentraciones séricas de teofilina. Se recomienda un cuidadoso control de las concentraciones séricas de teofilina en pacientes que reciben Fluconazol y teofilina.
- ✓ *Terfenadina*: Debido a la ocurrencia de serias disritmias cardíacas secundarias a la prolongación del intervalo QTc en los pacientes que reciben antifúngicos azol en conjunción con terfenadina, se han realizado estudios de interacción. Un estudio con una dosis diaria de 200 mg de Fluconazol demostró que Fluconazol tomado en dosis de 400 mg por día o más incrementa significativamente los niveles plasmáticos de la terfenadina cuando se administran concomitantemente. El uso combinado de Fluconazol en dosis de 400 mg o más con terfenadina está contraindicado. La coadministración de Fluconazol en dosis inferiores a 400 mg/día con terfenadina debe ser cuidadosamente vigilado.
- ✓ *Cisapride*: Ha habido reportes de eventos cardíacos, incluyendo puntos de la torcedura en pacientes a los que se les ha administrado Fluconazol y cisapride. El uso combinado de Fluconazol con cisapride está contraindicado.
- ✓ *Astemizole*: El uso de Fluconazol en pacientes que toman actualmente Fluconazol u otras drogas metabolizadas por el sistema citocromo P450 podría estar asociado con las elevaciones en los niveles séricos de estas drogas. En ausencia de información definitiva, debe tenerse cuidado cuando se coadministra con Fluconazol. Los pacientes deberían ser cuidadosamente controlados.
- ✓ *Rifabutin*: Ha habido reportes de uveítis en pacientes a los que se les ha administrado Fluconazol y rifabutin. Los pacientes que reciben rifabutin y Fluconazol deben ser controlados concomitantemente.
- ✓ Los comprimidos de Fluconazol coadministrados con *anticonceptivos conteniendo levonorgestrel y etinil estradiol* produjeron un incremento en los niveles de etinil estradiol y levonorgestrel; sin embargo, en algunos pacientes hubo disminuciones de más de 17%.

trh pharma s.a.
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

IF-2018-53257030-APN-DEPM#ANMAT
IF-2018-507526-APN-DEPM#ANMAT

Firma: TELMAM FIANDRINO
DIRECTOR TÉCNICA
Página 13 de 122
CENTRO CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

y 33% de niveles de etinil estradiol y levonorgestrel. Los datos actualmente disponibles indican que las disminuciones en algunos valores individuales AUC de etinil estradiol y levonorgestrel con el tratamiento con Fluconazol son probablemente el resultado de una variación al azar. Mientras hay evidencia de que Fluconazol puede inhibir el metabolismo de etinil estradiol y levonorgestrel, no hay evidencia de que Fluconazol es una red inductora del metabolismo de etinil estradiol y levonorgestrel. La significancia clínica de estos efectos es actualmente desconocida.

Los médicos deben tener presente que no se han efectuado otros estudios de interacción con otros medicamentos aparte de los enlistados pero que tal interacción puede ocurrir.

Carcinogénesis, mutagénesis, y deterioro de la fertilidad

Fluconazol no mostró evidencia de un potencial carcinogénico en ratones y ratas tratadas oralmente durante 24 meses en dosis de 2.5, 5 o 10 mg/Kg/día (aproximadamente 2-7 x dosis recomendada en el ser humano). Las ratas masculinas tratadas con 5 y 10 mg/Kg/día han tenido un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares.

Fluconazol, con o sin activación metabólica, fue negativo en los tests de mutagenicidad en 4 cepas de *S. Tifimurium*, y en el sistema de linfoma L5178Y del ratón. Los estudios citogenéticos in vivo (células murinas de la médula, después de la administración oral de Fluconazol) e in vitro (linfocitos humanos expuestos a Fluconazol 1000 µg/ml) no mostraron evidencia de mutaciones cromosómicas.

Fluconazol no afectó la fertilidad de ratas de ambos sexos tratadas oralmente con dosis diarias de 5, 10 o 20 mg/Kg o con dosis parenterales de 5, 25 o 75 mg/Kg, aunque el comienzo del parto fue levemente demorado en 20 mg/Kg por vía orales. En un estudio perinatal intravenoso en ratas en 5, 20 y 40 mg/Kg, se observó distocia y prolongación del parto en algunas presas en 20 mg/Kg (aproximadamente 5-15 x la dosis humana recomendada) y 40 mg/Kg, pero no en 5 mg/Kg. Las molestias en el parto se reflejaron en un leve incremento, en la cantidad de cachorros todavía no natos y disminución de la supervivencia neonatal en estos niveles de dosis. Los efectos sobre el parto en las ratas son consistentes con la propiedad reductora de estrógeno de especies específicas producidas por elevadas dosis de Fluconazol. Tal cambio hormonal no ha sido observado en mujeres tratadas con Fluconazol.

Embarazo

Efectos teratogénicos. Fluconazol fue administrado oralmente a conejas embarazadas durante la organogénesis en dos estudios, en 5, 10 y 20 mg/Kg y en 5, 25 y 75 mg/Kg, respectivamente. El incremento de peso materno fue alterado en todas las dosis, y ocurrieron abortos en 75 mg/Kg (aproximadamente 20-60 x la dosis humana recomendada); no se detectaron efectos adversos fetales. En varios estudios en los que las ratas embarazadas fueron tratadas oralmente con Fluconazol durante la organogénesis, el incremento del peso materno fue dañado y los pesos placentales fueron incrementados a 25 mg/Kg. No hubo efectos fetales en 5 o 10 mg/Kg; los incrementos en las variantes anatómicas fetales (costillas supernumerarias, dilatación de la pelvis renal) y demoras en la osificación fueron observados en 25 y 50 mg/Kg y en dosis más elevadas. En dosis que promedian de 80 mg/Kg (aproximadamente 20-60 x la dosis humana recomendada) a 320 mg/kg se incrementó la embrioletalidad en las ratas y las anomalías en el feto incluyeron costillas onduladas, hendidura de paladar, y osificación anormal cráneo-facial. Estos efectos son consistentes con la inhibición de síntesis de estrógeno en ratas, puede ser un resultado de efectos conocidos de disminución de estrógeno en el embarazo, organogénesis y parto.

Riesgo de fetotoxicidad usado durante el primer trimestre del embarazo a dosis altas: ver prospecto

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENCHI
APODERADA

IF-2018-53257030-APN-DGA-ANMAT
Form. TELMA M. HANORING
DIRECTORA TÉCNICA
Página 17 de 24
Página 15 de 24

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

Hasta el momento se han reportado varios cuadros patológicos en niños nacidos de madres que recibieron dosis altas de Fluconazol por día durante el embarazo, tales como:

- Deformidades en la cabeza.
- Facies anormales.
- Desarrollo anormal del cráneo.
- Paladar hendido.
- Curvatura de los huesos del muslo.
- Costillas finas y huesos largos.
- Debilidad muscular.
- Deformidades en las articulaciones.
- Enfermedad coronaria congénita.

Basándose en esta información la categoría de riesgo de uso durante el embarazo es D en dosis altas, persistiendo con categoría C en dosis de 150mg/día.

Categoría D significa que existe suficiente evidencia en humanos como para aseverar que el feto tiene riesgos, pero los potenciales beneficios del uso de este medicamento en las mujeres embarazadas justifican el riesgo.

Los profesionales médicos deberán estar en conocimiento de este potencial riesgo y asesorar a sus pacientes si la droga es usada durante el embarazo o si quedaran embarazadas mientras se encuentran bajo tratamiento.

Lactantes

Fluconazol se secreta en la leche humana en concentraciones similares al plasma. En consecuencia, el uso de Fluconazol en madres lactantes no es recomendado.

Uso pediátrico

Un estudio abierto, randomizado, controlado, ha demostrado que Fluconazol es eficaz en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea en niños de 6 meses a 13 años de edad.

El uso de Fluconazol en niños con meningitis criptococcica, la Cándida esofagitis, o las infecciones sistémicas de Cándida es apoyado por la eficacia demostrada para estas indicaciones en adultos y por los resultados de varios pequeños estudios clínicos pediátricos no comparativos. Además, los estudios farmacocinéticos en niños han establecido una proporcionalidad en la dosis entre los niños y los adultos.

En un estudio no comparativo de niños con serias infecciones fúngicas sistémicas, la mayoría de las cuales era candidemia, la eficacia de Fluconazol fue similar a aquella reportada para el tratamiento de micosis peligrosas para la vida o muy serias. No hay información respecto a la eficacia del Fluconazol para el tratamiento primario de meningitis criptococales en niños.

El perfil de seguridad de Fluconazol en niños ha sido estudiado en 577 niños entre 1 día y 17 años que recibieron dosis promediando desde 1 a 5 mg/Kg/día por 1 a 1,616 días.

La eficacia de Fluconazol no ha sido establecida en niños menores de 6 meses de edad. Una pequeña cantidad de pacientes (29) que promediaba de 1 día a 6 meses han sido tratados sin inconvenientes con Fluconazol.

REACCIONES ADVERSAS

En pacientes con *candidiasis vaginal tratadas con una dosis única*: Durante estudios clínicos comparativos llevados a cabo, 448 pacientes con candidiasis vaginal fueron tratadas con una dosis única de 150 mg de Fluconazol. La incidencia total de los efectos colaterales, posiblemente relacionados con Fluconazol fue de 26%. En 422 pacientes tratadas con principios activos comparables, la incidencia fue del 16%. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento observadas en pacientes con candidiasis vaginal tratadas con una dosis única

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGHI
APODERADA

IF-2018-53257030-APN-~~DERM~~ANMAT
IF-2018-50752613-APN-~~DERM~~ANMAT

Página 17 de 24
PÁGINA 19 DE 122
M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

de 150 mg de Fluconazol fueron: cefalea (13%), náuseas (7%), y dolor abdominal (6%). Otros efectos colaterales observados, con una incidencia igual o superior a 1%, incluyeron diarrea (3%), dispepsia (1%), mareo (1%), y distorsión del gusto (1%). La mayoría de los efectos colaterales fueron de grado leve a moderado. Excepcionalmente se informaron reacciones de angioedemas y de tipo anafilácticas con el uso comercial.

En Pacientes con *otras infecciones tratadas con dosis múltiples*. Un dieciséis por ciento de más de 4000 pacientes tratados con Fluconazol en estudios clínicos con una duración igual o superior a 7 días presentaron reacciones clínicas adversas. El tratamiento fue suspendido en el 1,5% de los pacientes a causa de las reacciones clínicas adversas y en el 1,3% de los pacientes por alteraciones de las pruebas de laboratorio.

Se observó una mayor frecuencia de reacciones clínicas adversas en pacientes infectados con HIV (21%) que en pacientes no infectados con HIV (13%); no obstante, las características de las mismas en pacientes infectados con HIV y en pacientes no infectados con HIV fueron similares. La proporción de pacientes que debió suspender el tratamiento a causa de las reacciones clínicas adversas fue semejante en los dos grupos (1,5%).

Las siguientes reacciones clínicas adversas relacionadas con el tratamiento se presentaron con una incidencia igual o superior a 1% en 4048 pacientes tratados con Fluconazol durante un período igual o superior a 7 días en estudios clínicos: náuseas 3,7%, cefalea 1,9%, exantema 1,8%, vómitos 1,7%, dolor abdominal 1,7% y diarrea 1,5%.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con relación causal probable:

Hepatobiliares: En ensayos clínicos combinados con el uso comercial del medicamento se comunicaron casos esporádicos de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con Fluconazol (Ver ADVERTENCIAS). El espectro de estas reacciones hepáticas abarca desde elevaciones transitorias leves de las transaminasas hasta hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática hiperaguda, incluyendo muertes. Se observó que los casos de reacciones hepáticas fatales aparecieron principalmente en pacientes con graves cuadros clínicos de base (particularmente SIDA y tumores malignos) y frecuentemente durante tratamientos concomitantes con varios medicamentos.

Las reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia, fueron observadas en pacientes sin otros factores de riesgo detectables. En cada uno de estos casos, la función hepática volvió a los valores iniciales al suspenderse el tratamiento con Fluconazol.

En dos ensayos comparativos para evaluar la eficacia de Fluconazol en la supresión de la recidiva de la meningitis a *Cryptococcus*, se observó un significativo aumento en los niveles medios de AST (SGOT) a partir de valores iniciales de 30 UI/l a 41 UI/l en un ensayo de 34 UI/l a 66 UI/l en el otro. En los estudios clínicos en pacientes tratados con Fluconazol, la frecuencia total de aumento de las transaminasas séricas, por encima de 8 veces el límite normal superior fue de aproximadamente el 1%. Estos aumentos aparecieron en pacientes con graves cuadros clínicos de base (particularmente SIDA y tumores malignos), la mayoría de los cuales estaban siendo tratados concomitantemente con múltiples medicamentos, incluyendo muchos con conocido efecto hepatotóxico. La incidencia del aumento anormal de las transaminasas séricas fue mayor en los pacientes tratados simultáneamente con Fluconazol y con uno o más de los siguientes medicamentos: rifampicina, fenitoína, isoniazida, ácido valproico o hipoglucemiantes orales del grupo de la sulfonilurea.

Inmunológicas: Se han comunicado casos muy esporádicos de anafilaxia

Se observaron las siguientes reacciones adversas con relación causal incierta:

trb pharma s.a.

Farm. TECNICA FIANDRINO

GERENTE TECNICA

IF-2018-53257030-APN-DGA#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
ARODERADA

Página 19 de 24
Página 21 de 22

Página 10 de 12

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

Sistema nervioso central: Convulsiones.

Dermatológicas: Dermatitis exfoliativas incluyendo Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis tóxica de la epidermis y alopecia.

Hematopoyéticas y Linfáticas: Leucopenia, trombocitopenia.

Metabólicas: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipokaliemia.

SOBREDOSIS

En ratas y ratones que recibieron dosis muy altas de Fluconazol, los efectos clínicos en ambas especies incluyeron: disminución de la motilidad y respiración, ptosis, lacrimación, salivación, incontinencia urinaria, pérdida de reflejos y cianosis; la muerte algunas veces estuvo precedida por convulsiones clónicas.

Ante una sobredosis, puede ser adecuado el tratamiento sintomático (con medidas de sostén y lavado gástrico si fuera necesario). Fluconazol es excretado principalmente en la orina; una diuresis forzada tal vez provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de 3 horas disminuye los niveles en plasma en alrededor del 50 %.

En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.

Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777 y (011) 4654-6648

PRESENTACIONES

Comprimidos de 50 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.

Comprimidos de 100 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.

Comprimidos de 150 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.

Comprimidos de 200 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.

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

**CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.207.

Elaborado en Plaza 939, (1427) Capital Federal.

Directora Técnica: Telma M. Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

~~trb pharma s.a.~~
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

trb pharma s.a.

TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
DEPARTAMENTO DE CALIDAD

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

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

~~trb pharma s.a.~~
JULIETA ROMANENGI
XPODERADA

~~trb pharma s.a.~~
IF-2018-53257030-FAVNI-DERM-ANMAT
IF-2018-50752613-FAVNI-DERM-ANMAT
DIRECCION DE REGISTRO DE FARMACOS
GENERAL DE ANMAT

IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-53257030-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 22 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-35948288- Prospectos Certificado N°49.207

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.22 15:01:10 -0300

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.22 15 01:11 -0300

PROYECTOS DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FUNGOTOTAL®

FLUCONAZOL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fungototal y para qué se utiliza.
2. Qué debe saber antes de tomar Fungototal.
3. Cómo tomar Fungototal.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Fungototal.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. Qué es Fungototal y para qué se utiliza

Fungototal es uno de los medicamentos del grupo llamado "antifúngicos". El principio activo es fluconazol.

Fungototal se utiliza para tratar infecciones producidas por hongos, y también puede utilizarse para prevenir la aparición de una infección por *Candida*. La causa más frecuente de las infecciones fúngicas es una levadura llamada *Candida*.

Adultos

Su médico puede recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.
- Coccidioidomicosis – una enfermedad del sistema broncopulmonar.
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca, de la garganta o asociadas a prótesis dentales.
- Candidiasis genital – infección de la vagina o del pene.
- Infecciones de la piel – p.ej. pie de atleta, tiña, tiña inguinal, infección de las uñas.

También podrían recetarle Fungototal para:

- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.
- evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas por *Candida*.
- reducir la aparición repetida de infecciones vaginales por *Candida*.
- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).

Niños y adolescentes (0 a 17 años)

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT
~~trb pharma s.a.~~

~~trb pharma s.a.~~ 53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 75 de 122 Farm. TELMAYM. FIANDRINO
JULIETA ROMANENBHI
APODERADA DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT

Página 76 de 122

Su médico podría recetarle este medicamento para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas:

- Candidiasis de las mucosas – infección que afecta al recubrimiento de la boca o de la garganta.
- Infecciones producidas por *Candida* localizadas en el torrente sanguíneo, en órganos del cuerpo (p.ej. corazón, pulmones) o en el tracto urinario.
- Meningitis criptocócica – una infección fúngica en el cerebro.

También podrían recetarle Fungototal para:

- prevenir el contagio de infecciones producidas por *Candida* (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente).
- evitar la reaparición de la meningitis criptocócica.

2. Qué necesita saber antes de tomar Fungototal

No tome Fungototal

- si es alérgico (hipersensible) a fluconazol, a otros medicamentos que ha tomado para tratar infecciones fúngicas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los síntomas pueden incluir picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar.
- si está tomando astemizol, terfenadina (medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias).
- si está tomando cisaprida (utilizada para tratar molestias de estómago).
- si está tomando pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales).
- si está tomando quinidina (utilizada para tratar las arritmias del corazón).
- si está tomando eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Fungototal

- si tiene problemas de hígado o de los riñones.
- si sufre una enfermedad del corazón, incluido problemas del ritmo del corazón.
- si tiene niveles anormales de potasio, calcio o magnesio en la sangre.
- si aparecen reacciones graves de la piel (picor, enrojecimiento de la piel o dificultad para respirar).
- si aparecen signos de "insuficiencia suprarrenal", en la que las glándulas suprarrenales 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).

Toma de Fungototal con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe **inmediatamente** a su médico si está tomando astemizol, terfenadina (un antihistamínico para tratar las alergias), cisaprida (utilizado para las molestias de estómago), pimozida (utilizada para tratar enfermedades mentales), quinidina (utilizada para tratar arritmias del corazón) o eritromicina (un antibiótico para tratar infecciones), ya que estos medicamentos no se deben tomar con Fungototal (ver sección: "No tome Fungototal").

Hay algunos medicamentos que pueden interactuar con Fungototal.

Asegúrese de que su médico sabe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Rifampicina o rifabutina (antibióticos para las infecciones).
- Alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos).
- Amitriptilina, nortriptilina (utilizados como antidepresivos).
- Amfotericina B, voriconazol (antifúngicos).
- Medicamentos que hacen la sangre menos viscosa, para prevenir la formación de coágulos (warfarina u otros medicamentos similares).
- Benzodiazepinas (midazolam, triazolam o medicamentos similares) utilizados para ayudar a dormir o para la ansiedad.

trb pharma s.a. -2018-50752613-APN-DGA#ANMAT
trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGGHI
APODERADA
2018-53257218-APN-TEC#ANDRINO
Página 77 de 122
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 78 de 122

- Carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsiones).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino y losartán (para la hipertensión- tensión arterial alta).
- Olaparib (utilizado para tratar el cáncer de ovario).
- Ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus (para prevenir el rechazo a trasplantes).
- Ciclofosfamida, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina o medicamentos similares) utilizados para tratar el cáncer.
- Halofantrina (utilizado para tratar la malaria).
- Estatinas (atorvastatina, simvastatina y fluvastatina o medicamentos similares) utilizados para reducir los niveles de colesterol altos.
- Metadona (utilizado para el dolor).
- Celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco (Antiinflamatorios No Esteroides -AINES-).
- Anticonceptivos orales.
- Prednisona (esteroide).
- Zidovudina, también conocida como AZT; saquinavir (utilizados en pacientes infectados por el VIH).
- Medicamentos para la diabetes, tales como clorpropamida, glibenclamida, glipizida o tolbutamida.
- Teofilina (utilizado para controlar el asma).
- Vitamina A (complemento nutricional).
- Ivacaftor (utilizado para el tratamiento de la fibrosis quística)
- Amiodarona (utilizada para tratar los latidos irregulares "arritmias"). Hidroclorotiazida (diurético).
- Hidroclorotiazida (diurético).

Toma de Fungototal con alimentos y bebidas

Puede tomar el medicamento acompañado o no de comida.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

No debe tomar Fungototal si está embarazada a menos que su médico se lo haya indicado.

Puede continuar la lactancia después de tomar una dosis única de 150 mg de Fungototal. No debe continuar la lactancia si está tomando dosis repetidas de Fungototal.

Conducción y uso de máquinas

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

Fungototal contiene lactosa (azúcar de la leche)

Este medicamento contiene una pequeña cantidad de lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Fungototal

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Las cápsulas deben tragarse enteras con ayuda de un vaso de agua. Es mejor que tome sus medicamentos siempre a la misma hora del día.

A continuación se indican las dosis recomendadas de este medicamento para los distintos tipos de infecciones:

IF-2018-50752613-APN/DGA/ANMAT
 trb pharma s.a.
 JULIETA ROMANENCHI
 APODERADA
 IF-2018-532572-APN/DGA/ANMAT
 FERNANDA WISLANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTROL DE CALIDAD

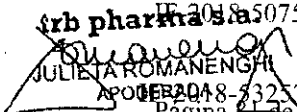
IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 80 de 122

Adultos

Afección	Dosis
Para tratar la meningitis criptocócica	400 mg el primer día y posteriormente 200 mg a 400 mg una vez al día durante 6 a 8 semanas o más tiempo si es necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para evitar la reaparición de meningitis criptocócica	200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar coccidioidomicosis	200 mg a 400 mg una vez al día desde 11 meses hasta 24 meses o más tiempo si fuese necesario. En ocasiones se incrementa la dosis hasta 800 mg
Para tratar infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	800 mg el primer día y posteriormente 400 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca, garganta o asociadas a prótesis dentales.	200 mg a 400 mg el primer día y, después, 100 mg a 200 mg una vez al día hasta que le indique su médico
Para tratar las candidiasis de las mucosas – la dosis depende de dónde se localiza la infección	50 mg a 400 mg una vez al día durante 7 a 30 días hasta que le indique su médico
Para evitar la reaparición de las infecciones en las mucosas que afecten al recubrimiento de la boca y de la garganta	100 mg a 200 mg una vez al día, o 200 mg 3 veces a la semana, mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar la candidiasis genital	150 mg en una única dosis
Para reducir las apariciones repetidas de la candidiasis vaginal	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) y luego una vez a la semana mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección
Para tratar infecciones fúngicas de la piel o de las uñas	Dependiendo del lugar de la infección 50 mg una vez al día, 150 mg una vez a la semana, 300 a 400 mg una vez a la semana durante 1 a 4 semanas (para el pie de Atleta pueden ser necesarias hasta 6 semanas, para infecciones de las uñas continuar el tratamiento hasta que crezca una uña sana)
Para prevenir el contagio de una infección producida por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario está débil y no funciona adecuadamente)	200 mg a 400 mg una vez al día mientras continúe el riesgo de desarrollar una infección

Adolescentes de 12 a 17 años de edad


 2018-50752613-APN
 FARM. TELMA M. FIANDRINO
 GERENTE COMERCIAL DE SALUD
 APOBEB2018-73257218-APN
 Página 81 de 122

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 82 de 122

Siga la dosis indicada por su médico (la posología de adultos o la de niños).

Niños hasta 11 años

La dosis máxima diaria para niños es 400 mg al día.

La dosis se basará en el peso del niño en kilogramos.

Afección	Dosis diaria
Candidiasis de las mucosas e infecciones de la garganta producidas por <i>Candida</i> – la dosis y la duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de dónde está localizada.	3 mg por kg de peso corporal una vez al día (el primer día podría darse 6 mg por kg de peso corporal)
Meningitis criptocócica o infecciones fúngicas internas producidas por <i>Candida</i>	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal una vez al día
Para evitar la reaparición de la meningitis criptocócica	6 mg por kg de peso corporal una vez al día
Para prevenir que el niño se contagie de una infección causada por <i>Candida</i> (si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal una vez al día

Uso en niños de 0 a 4 semanas de edad

Uso en niños de 3 a 4 semanas de edad:

- La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 2 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso corporal cada 48 horas.

Uso en niños menores de 2 semanas de edad:

- La misma dosis que la descrita en la tabla, pero administrada una vez cada 3 días. La dosis máxima es 12 mg por kg de peso cada 72 horas.

Pacientes de edad avanzada

La dosis habitual de adultos, a menos que padezca problemas en los riñones.

Pacientes con problemas en los riñones

Su médico podría cambiarle la dosis, dependiendo de cómo funcionen sus riñones.

Si toma más Fungototal del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o concurra al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.

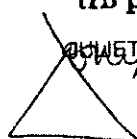
Unidad de Toxicología del Hospital Posadas: (011) 4658-7777 y (011) 4654-6648

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

Si olvidó tomar Fungototal

trb pharma s.a.

trb pharma s.a.



QUETA ROMANELLI
APODERADA

011-5018-50752613

FABRICA DE FARMACOS
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

FE-2019-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 83 de 122

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 84 de 122

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, tómla tan pronto como se acuerde. Si queda poco para la próxima dosis, no tome la dosis que ha olvidado.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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 aparece cualquier efecto adverso, hable con su médico o farmacéutico, Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, informe **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 crupción que causa ampollas (esto puede afectar a la boca y a la lengua).

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

- cansancio.
- pérdida de apetito.
- vómitos.
- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia).

Si le ocurre cualquiera de estos síntomas, deje de tomar Fungototal 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.

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

- dolor de cabeza.
- molestias de estómago, diarrea, malestar, vómitos.
- resultados elevados de los análisis de sangre indicativos de la función del hígado.
- erupción.

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

- reducción de las células rojas de la sangre, que puede hacer que su piel sea pálida y causar debilidad o dificultad al respirar.
- disminución del apetito.
- incapacidad de dormir, sensación de adormecimiento.
- convulsiones, mareos, sensación de estar dando vueltas, hormigueo, pinchazos o entumecimiento, cambios en la sensación del gusto.
- estreñimiento, digestión pesada, gases, boca seca.
- dolor muscular.
- daño en el hígado y coloración amarillenta de la piel y de los ojos (ictericia).
- ronchas, ampollas (habones), picor, aumento de la sudoración.

trb pharma s.a.

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

Farm. FEMAM/FIANDRINO

DIRECTORA TÉCNICA

GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-58257218-APN-DERM#ANMAT

Página 85 de 122

trb pharma s.a.
JULIETA ROMAN
APODERADA

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 86 de 122

- cansancio, sensación general de malestar, fiebre.

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

- glóbulos blancos en la sangre que ayudan a defendernos de las infecciones y células de la sangre que ayudan a parar las hemorragias, más bajos de lo normal.
- coloración rojiza o púrpura de la piel, que puede deberse a un número bajo de plaquetas, otros cambios de las células de la sangre.
- cambios en los análisis de sangre (niveles altos de colesterol, grasas).
- niveles bajos de potasio en sangre.
- temblores.
- electrocardiograma anormal (ECG), cambios en la frecuencia o el ritmo del corazón.
- fallo de la función del hígado.
- reacciones alérgicas (algunas veces graves), 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, pero que puede ocurrir (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- reacción de hipersensibilidad con erupción cutánea, fiebre, glándulas inflamadas, incremento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) e inflamación de órganos internos (hígado, pulmones, corazón, riñones e intestino grueso) (reacción al fármaco o erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]).

5. Conservación de Fungototal

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar entre 15 y 30°C al abrigo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Fungototal

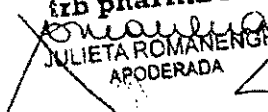
Cada comprimido recubierto de Fungototal® 50 mg. contiene: Fluconazol 50 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Propilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

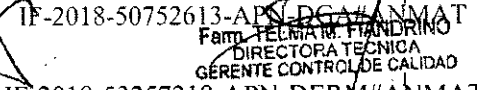
Cada comprimido recubierto de Fungototal® 100 mg. contiene: Fluconazol 100 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Propilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de Fungototal® 150 mg. contiene: Fluconazol 150 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Lay- AQ P50204P.

Cada comprimido recubierto de Fungototal® 200 mg. contiene: Fluconazol 200 mg, excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Propilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Presentaciones

trb pharma s.a.

 JULIETA ROMANENGGHI
 APODERADA

trb pharma s.a.

 FAMILIA FELINA M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTROL DE CALIDAD
 IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT
 IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
 Página 87 de 122

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Pagina 88 de 122

Comprimidos de 50 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.
Comprimidos de 100 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.
Comprimidos de 150 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.
Comprimidos de 200 mg: Envases con 1,2 ,4 y 10 unidades para venta al público; envases con 50, 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.

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

**CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 30°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 49.207.

Elaborado en Plaza 939, (1427) Capital Federal.

Directora Técnica: Telma M. Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Capital Federal.

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

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGO
APODERADA

trb pharma s.a.
Fam. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 89 de 122

IF-2018-50752613-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT
Página 90 de 122



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-53257218-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 22 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-35948288- Información para pacientes, Certificado N°49.207

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.22 15:01:32 -0300

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.22 15:01:33 -0300