



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

DISPOSICIÓN N° 5302

BUENOS AIRES, 22 AGO 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018383-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ASTELLAS PHARMA INC., representada por MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas



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

DISPOSICIÓN N° 5302

complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

§ Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 5302

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MYCAMINE y nombre/s genérico/s MICAFUNGINA SODICA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por ASTELLAS PHARMA INC., representada por MONTE VERDE S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,



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

DISPOSICIÓN N° 5302

CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y presentar el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma ASTELLAS PHARMA INC., representada por MONTE VERDE S.A., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N° 5302

ARTICULO 9° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-018383-12-2

DISPOSICIÓN N°: **5302**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5302**

Nombre comercial: MYCAMINE.

Nombre/s genérico/s: MICAFUNGINA SODICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA
TECH. CO, LTD - PLANTA TAKAOKA (ELABORADOR A GRANEL Y
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO). LABORATORIOS MONTE VERDE S.A.
(ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 30 TOIDESAKAE-MACHI, CIUDAD
DE TAKAOKA, TOYAMA 939-1118, JAPON. RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE
7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40
ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MYCAMINE.



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

5302

Clasificación ATC: JO2AXO5.

Indicación/es autorizada/s: EQUINOCANDINA INDICADA PARA: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDEMIA, CANDIDIASIS AGUDA DISEMINADA, PERITONITIS Y ABSCESOS POR CANDIDA. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDIASIS ESÓFAGICA. PROFILAXIS DE INFECCIONES POR CANDIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS.

Concentración/es: 50 mg de MICAFLUNGINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: MICAFLUNGINA SODICA 50 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S., LACTOSA MONOHIDRATO 200 mg,
ACIDO CITRICO ANHIDRO C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO PARA INYECTABLE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: LOS FRASCOS AMPOLLA SIN ABRIR DE MATERIAL LIOFILIZADO DEBEN ALMACENARSE A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. EL PRODUCTO RECONSTITUIDO PUEDE ALMACENARSE EN EL FRASCO AMPOLLA ORIGINAL POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. LA



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

5302

INFUSION DILUIDA DEBE ESTAR PROTEGIDA DE LA LUZ Y PUEDE ALMACENARSE POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: JAPON.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: JAPON - CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECH. CO, LTD - PLANTA TAKAOKA (ELABORADOR A GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO). LABORATORIOS MONTE VERDE S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

8 Domicilio de los establecimientos elaboradores: 30 TOIDESAKAE-MACHI, CIUDAD DE TAKAOKA, TOYAMA 939-1118, JAPON. RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MYCAMINE.

Clasificación ATC: JO2AX05.

Indicación/es autorizada/s: EQUINOCANDINA INDICADA PARA: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDEMIA, CANDIDIASIS AGUDA DISEMINADA,



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

5302

PERITONITIS Y ABSCESOS POR CANDIDA. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDIASIS ESÓFAGICA. PROFILAXIS DE INFECCIONES POR CANDIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS.

Concentración/es: 100 mg de MICAFLUNGINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MICAFLUNGINA SODICA 100 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S., LACTOSA MONOHIDRATO 200 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO PARA INYECTABLE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: LOS FRASCOS AMPOLLA SIN ABRIR DE MATERIAL LIOFILIZADO DEBEN ALMACENARSE A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. EL PRODUCTO RECONSTITUIDO PUEDE ALMACENARSE EN EL FRASCO AMPOLLA ORIGINAL POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. LA INFUSION DILUIDA DEBE ESTAR PROTEGIDA DE LA LUZ Y PUEDE ALMACENARSE POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

MJ



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

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: JAPON.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: JAPON - CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECH. CO, LTD - PLANTA TAKAOKA (ELABORADOR A GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO). LABORATORIOS MONTE VERDE S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 30 TOIDESAKAE-MACHI, CIUDAD DE TAKAOKA, TOYAMA 939-1118, JAPON. RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

DISPOSICIÓN N°: **5302**

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



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

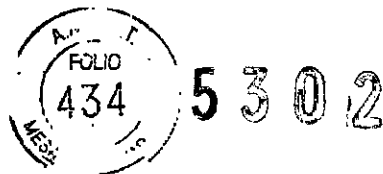
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5302

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

PROYECTO DE PROSPECTO



MYCAMINE®
MICAFUNGINA SÓDICA 50 y 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectables
SOLO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Industria Japonesa

Venta Bajo receta

Uso hospitalario Exclusivo

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Frasco ampolla de 50 mg contiene:

Micafungina sódica.....50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 200 mg, ácido cítrico anhidro c.s, hidróxido de sódio c.s.

Cada Frasco ampolla de 100 mg contiene:

Micafungina sódica.....100 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 200 mg, ácido cítrico anhidro c.s., hidróxido de sódio c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimicótico de uso sistémico

Código ATC: JO2AX05

INDICACIONES

Mycamine es una equinocandina indicada para:

- . Tratamiento de pacientes con candidemia, candidiasis aguda diseminada, peritonitis y abscesos por Candida
- . Tratamiento de pacientes con candidiasis esofágica
- . Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas

Farmacología

Mycamine es un producto estéril, liofilizado para infusión intravenosa (IV)

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen M. Islender
APODERADA
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726

que contiene micafungina sódica. Micafungina sódica es un lipopéptido semi-sintético (equinocandina) sintetizado mediante modificación química de un producto de fermentación de *Coleophoma impetri* F-11899. Micafungina inhibe la síntesis de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica.

Cada frasco ampolla de uso único contiene 50 mg o 100 mg de micafungina sódica, 200 mg de lactosa, con ácido cítrico o hidróxido de sodio (usado para ajuste de pH). Mycamine debe ser diluido con inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP, o inyección de dextrosa al 5% USP. Luego de la reconstitución con inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP, el pH resultante de la solución está entre 5 y 7.

Micafungina sódica está químicamente denominada como:

Pneumocandina A0,1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N²-[4-[5-[4-(pentiloxi)fenil]-3-isoxazolil]benzoilo]-L-ornitina]-4-[(4S)-4-hidroxi-4-[4-hidroxi-3-(sulfooxi)fenil]-L-treonina]-, sal monosódica.

La fórmula empírica/molecular es C₅₆H₇₀N₉NaO₂₃S y el peso molecular es 1292,26.

Micafungina sódica es un polvo blanco higroscópico sensible a la luz que es fácilmente soluble en agua, solución isotónica de cloruro de sodio, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido, poco soluble en alcohol metílico, y prácticamente insoluble en acetonitrilo, alcohol etílico (95%), acetona, éter dietílico y n-hexano.

Mecanismo de acción

Micafungina es un miembro de la clase equinocandina de agentes antifúngicos.

Farmacocinética

Se determinó la farmacocinética de micafungina en individuos sanos, en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y en pacientes con candidiasis esofágica hasta una dosis diaria máxima de 8 mg/kg de peso corporal.

La relación del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) con respecto a la dosis de micafungina fue lineal a lo largo del rango de dosis diaria de 50 mg a 150 mg y 3 mg/kg a 8 mg/kg de peso corporal.

En la tabla a continuación se presentan los parámetros farmacocinéticos en

estado estacionario en poblaciones relevantes de pacientes luego de la administración diaria repetida.

Parámetros farmacocinéticos de micafungina en pacientes adultos

Población	n	Dosis (mg)	Parámetro farmacocinético (Media ± desviación estándar)				
			C _{max} (mcg/mL)	AUC ₀₋₂₄ * (mcg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl (mL/min/kg)	
Pacientes con IC† [Día 1]	20	100	5,7 ± 2,2	83 ± 51	14,5 ± 7,0	0,359 ± 0,179	
[Estado estacionario]	20	100	10,1 ± 4,4	97 ± 29	13,4 ± 2,0	0,298 ± 0,115	
Pacientes VIH‡ positivos con EC‡ [Día 1]	20	50	4,1 ± 1,4	36 ± 9	14,9 ± 4,3	0,321 ± 0,098	
	20	100	8,0 ± 2,4	108 ± 31	13,8 ± 3,0	0,327 ± 0,093	
	14	150	11,6 ± 3,1	151 ± 45	14,1 ± 2,6	0,340 ± 0,092	
	[Día 14 o 21]	20	50	5,1 ± 1,0	54 ± 13	15,6 ± 2,8	0,300 ± 0,063
		20	100	10,1 ± 2,6	115 ± 25	16,9 ± 4,4	0,301 ± 0,086
	14	150	16,4 ± 6,5	167 ± 40	15,2 ± 2,2	0,297 ± 0,081	
Receptores de HSCT‡ [Día 7]	8	Por kg					
	8	3	21,1 ± 2,84	234 ± 34	14,0 ± 1,4	0,214 ± 0,031	
	10	4	29,2 ± 6,2	339 ± 72	14,2 ± 3,2	0,204 ± 0,036	
	8	6	38,4 ± 6,9	479 ± 157	14,9 ± 2,6	0,224 ± 0,064	
8	8	60,8 ± 26,9	663 ± 212	17,2 ± 2,3	0,223 ± 0,081		

* AUC_{0-infinito} se presenta para el día 1; AUC₀₋₂₄ se presenta para estado estacionario.

† candidemia u otras infecciones por Candida

‡ virus de inmunodeficiencia humana

§ candidiasis esofágica

¶ trasplante de células madre hematopoyéticas

Pacientes con disfunción renal

Mycamine no requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal. Se administró una infusión única de 1 hora de 100 mg de Mycamine a 9 individuos con disfunción renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min) y a 9 individuos de edad, género y peso equivalente con función renal normal (clearance de creatinina >80 mL/min). La concentración máxima (C_{max}) y el AUC no se vieron significativamente alterados por la disfunción renal severa.

Como micafungina tiene una elevada unión a proteínas, no es dializable. No se debería necesitar dosis suplementaria luego de hemodiálisis.

Pacientes con disfunción hepática

- Se administró una infusión única de 1 hora de 100 mg de Mycamine a 8 individuos con disfunción hepática moderada (puntaje de Child-Pugh 7-9) y 8 individuos de edad, género y peso equivalentes con función hepática normal. Los valores de C_{max} y AUC de micafungina fueron aproximadamente un 22% menores en individuos con disfunción hepática



5302

moderada en comparación con individuos normales. Esta diferencia en la exposición a micafungina no requiere ajuste de dosis de Mycamine en pacientes con disfunción hepática moderada.

- Se administró una infusión única de 1 hora de 100 mg de Mycamine a 8 individuos con disfunción hepática severa (puntaje de Child-Pugh 10-12) y 8 individuos de edad, género, raza y peso equivalentes con función hepática normal. Los valores de C_{max} y AUC de micafungina fueron aproximadamente un 30% menores en individuos con disfunción hepática severa en comparación con individuos normales. Los valores medios de C_{max} y AUC del metabolito M-5 fueron aproximadamente 2,3 veces más elevados en individuos con disfunción hepática severa en comparación con individuos con función normal; sin embargo, esta exposición (precursor y metabolito) fue comparable a aquella en pacientes con infección sistémica por Candida. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de micafungina en pacientes con disfunción hepática severa.

Distribución

La media \pm desviación estándar del volumen de distribución de micafungina en fase terminal fue $0,39 \pm 0,11$ L/kg de peso corporal cuando se determinó en pacientes adultos con candidiasis esofágica en el rango de dosis de 50 mg a 150 mg.

Micafungina tiene una elevada unión a proteínas (>99%) *in vitro*, independiente de las concentraciones plasmáticas a lo largo del rango de 10 a 100 mcg/mL. La principal proteína de unión es la albúmina; no obstante, micafungina, en concentraciones terapéuticamente relevantes, no desplaza de forma competitiva a la bilirrubina unida a la albúmina. Micafungina también se une en menor medida a α 1-glicoproteína ácida.

Metabolismo

Micafungina se metaboliza en M-1 (forma catecol) mediante arilsulfatasa, con metabolismo adicional en M-2 (forma metoxi) mediante catechol-O-metiltransferasa. M-5 se forma mediante hidroxilación en la cadena lateral (posición ω -1) de micafungina catalizado mediante isoenzimas del citocromo P450 (CYP). Aunque micafungina es un sustrato y un inhibidor débil de CYP3A *in vitro*, la hidroxilación mediante CYP3A no es una vía principal para el metabolismo de micafungina *in vivo*. Micafungina no es ni un sustrato

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen M. Astudera
APODERADA

MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728

de glucoproteína P ni un inhibidor *in vitro*.

En cuatro estudios en voluntarios sanos, la relación de la exposición a metabolito con respecto al precursor (AUC) a una dosis de 150 mg/día fue del 6% para M-1, 1% para M-2 y 6% para M-5. En pacientes con candidiasis esofágica, la relación de la exposición a metabolito con respecto al precursor (AUC) a una dosis de 150 mg/día fue del 11% para M-1, 2% para M-2 y 12% para M-5.

Excreción

Se evaluó la excreción de radioactividad luego de una dosis única intravenosa de ¹⁴C-micafungina sódica inyectable (25 mg) en voluntarios sanos. A los 28 días de la administración, la recuperación media urinaria y fecal de radioactividad total representó 82,5% (76,4% a 87,9%) de la dosis administrada. La excreción fecal es la principal ruta de eliminación (la radioactividad total a los 28 días fue 71% de la dosis administrada).

Microbiología

Mecanismo de acción

Micafungina inhibe la síntesis de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de paredes celulares fúngicas, que no está en células mamíferas.

Actividad *in vitro*

Micafungina exhibió actividad *in vitro* contra *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Recientemente, el CLSI ha propuesto métodos de análisis de susceptibilidad estandarizados para inhibidores de síntesis de 1,3-β-D-glucano; sin embargo, no se ha establecido la correlación entre los resultados de estudios de susceptibilidad y los resultados clínicos.

Actividad *in vivo*

Micafungina sódica ha mostrado actividad en modelos murinos de candidiasis tanto de la mucosa como diseminada. Micafungina sódica, administrada a ratones inmunodeprimidos en modelos de candidiasis diseminada, prolongó la sobrevida o disminuyó la carga micológica.

Resistencia al fármaco

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen M. S. andrea
ARADERADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Se han identificado mutaciones de *Candida* con susceptibilidad reducida a micafungina en algunos pacientes durante el tratamiento indicando un potencial para desarrollo de resistencia al fármaco. Se desconoce la incidencia de la resistencia al fármaco por diversos aislamientos clínicos de especies de *Candida*.

Estudios clínicos

Tratamiento de candidemia y otras infecciones por *Candida*

Se evaluaron dos niveles de dosis de Mycamine en un estudio doble ciego, randomizado para determinar la eficacia y la seguridad vs. caspofungina en pacientes con candidiasis invasiva y candidemia. Los pacientes fueron randomizados para recibir infusiones intravenosas (IV) una vez al día de Mycamine, ya sea de 100 mg/día o 150 mg/día o caspofungina (dosis de carga de 70 mg seguida de dosis de mantenimiento de 50 mg). Se les permitió a los pacientes en ambas ramas del estudio cambiar a fluconazol oral después de por lo menos 10 días de terapia intravenosa, siempre que fueran no neutropénicos, tuvieran mejoría o resolución de signos y síntomas clínicos, tuvieran un preparado de *Candida* que fuera susceptible a fluconazol, y tuvieran documentación de 2 cultivos negativos extraídos con por lo menos 24 horas de diferencia. Los pacientes fueron estratificados por puntaje de APACHE II (≤ 20 o >20) y por región geográfica. Los pacientes con endocarditis por *Candida* fueron excluidos de este análisis. Los resultados se evaluaron por éxito total del tratamiento sobre la base de respuesta clínica (resolución completa o mejoría en signos y síntomas atribuibles y en anomalías radiográficas de la infección por *Candida* y sin terapia antifúngica adicional) y micológica (erradicación o presunta erradicación) al final de la terapia IV. Las muertes que tuvieron lugar durante la terapia IV del fármaco objeto del estudio se trataron como fracasos.

En este estudio, 111/578 (19,2%) pacientes tenían puntajes basales de APACHE II >20 , y 50/578 (8,7%) eran neutrópenicos en el basal (recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 células/mm³). En la siguiente tabla se muestran los datos de resultados, recaídas y mortalidad para la dosis recomendada de Mycamine (100 mg/día) y caspofungina.

Análisis de eficacia: éxito de tratamiento en pacientes en el Estudio 03-0-192 con candidemia y otras infecciones por *Candida*

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



5302

	Mycamine 100 mg/día n (%) diferencia % de tratamiento (IC 95%)	Caspofungina 70/50 mg/día n (%)
Éxito de tratamiento al final de terapia IV [†]	135/191 (70,7) 7,4 (-2,0; 16,3)	119/188 (63,3)
Éxito en pacientes con neutropenia en el basal	14/22 (63,6)	5/11 (45,5)
Éxito por lugar de infección		
Candidemia	116/163 (71,2)	103/161 (64)
Absceso	4/5 (80)	5/9 (55,6)
Diseminada aguda [‡]	6/13 (46,2)	5/9 (55,6)
Endoftalmis	1/3	1/1
Coriorretinitis	0/3	0
Piel	1/1	0
Riñón	2/2	1/1
Páncreas	1/1	0
Peritoneo	1/1	0
Pulmón/Piel	0/1	0
Pulmón/Bazo	0/1	0
Hígado	0	0/2
Absceso intraabdominal	0	3/5
Diseminada cónica	0/1	0
Peritonitis	4/6 (66,7)	2/5 (40)
Éxito por organismo [§]		
<i>C. albicans</i>	57/81 (70,4)	45/73 (61,6)
<i>C. glabrata</i>	16/23 (69,6)	19/31 (61,3)
<i>C. tropicalis</i>	17/27 (63)	22/29 (75,9)
<i>C. parapsilosis</i>	21/28 (75)	22/39 (56,4)
<i>C. krusei</i>	5/8 (62,5)	2/3 (66,7)
<i>C. guilliermondii</i>	1/2	0/1
<i>C. lusitanae</i>	2/3 (66,7)	2/2
Recaída durante 6 semanas [§]		
Total	49/135 (36,3)	44/119 (37) 4
Recaída confirmada con cultivo	5	5
Necesitaron terapia antifúngica sistémica	11	16
Murieron durante seguimiento	17	19
No evaluados	16	
Mortalidad total del estudio	58/200 (29)	51/193 (26,4)
Mortalidad durante terapia IV	28/200 (14)	27/193 (14)

* dosis de carga de 70 mg en el día 1 seguida de 50 mg/día de allí en adelante (casposfungina)

† Todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis del medicamento en estudio y tenían candidiasis invasiva o candidemia. Los pacientes con endocarditis por *Candida* fueron excluidos de estos análisis.

‡ Un paciente puede haber tenido >1 órgano de diseminación.

§ Un paciente puede haber tenido >1 especie de infección basal.

Todos los pacientes que tuvieron una recaída confirmada por cultivo o necesitaron terapia antifúngica sistémica en el período posterior al tratamiento por una infección por *Candida* comprobada o presunta. También incluye a los pacientes que murieron o que no fueron evaluados en el seguimiento.

En dos casos de implicación oftálmica evaluados como fracasos en la tabla anterior debido a evaluación faltante al final del tratamiento IV con Mycamine, el éxito terapéutico se documentó durante la terapia de fluconazol oral definida por protocolo.

Tratamiento de candidiasis esofágica

En dos estudios controlados que incluyeron 763 pacientes con candidiasis esofágica, 445 adultos con candidiasis comprobada por endoscopia recibieron Mycamine, y 318 recibieron fluconazol durante una mediana de 14 días (rango

1-33 días).

Mycamine se evaluó en un estudio doble ciego, randomizado que comparó Mycamine 150 mg/día (n=260) con fluconazol intravenoso 200 mg/día (n=258) en adultos con candidiasis esofágica comprobada por endoscopia. La mayoría de los pacientes en este estudio tenían infección por VIH, con recuentos de célula CD4 <100 células/mm³. Los resultados se evaluaron mediante endoscopia y mediante respuesta clínica al final del tratamiento. La cura endoscópica se definió como grado endoscópico 0, sobre la base de una escala de 0-3. La cura clínica se definió como la resolución completa en síntomas clínicos de candidiasis esofágica (disfagia, odinofagia y dolor retroesternal). La cura terapéutica total se definió como cura tanto clínica como endoscópica. La erradicación micológica se determinó mediante cultivo, y por evaluación histológica o citológica de biopsia o cepillados esofágicos obtenidos por endoscopia al final del tratamiento. Como se muestra en la siguiente tabla, la cura endoscópica, la cura clínica, la cura terapéutica total y la erradicación micológica fueron comparables para los pacientes en los grupos de tratamiento de Mycamine y fluconazol.

Resultados endoscópicos, clínicos y micológicos para candidiasis esofágica al final del tratamiento

Resultado del tratamiento*	Mycamine 150 mg/día N=260	Fluconazol 200 mg/día N=258	Diferencia %† (IC 95%)
Cura endoscópica	228 (87,7%)	227 (88,0%)	-0,3% (-5,9; +5,3)
Cura clínica	239 (91,9%)	237 (91,9%)	0,06% (-4,6; +4,8)
Cura terapéutica total	223 (85,8%)	220 (85,3%)	0,5% (-5,6; +6,6)
Erradicación micológica	141/189 (74,6%)	149/192 (77,6%)	-3,0% (-11,6; +5,6)

* Los resultados endoscópicos y clínicos se midieron en la población ITT modificada, incluidos todos los pacientes randomizados que recibieron ≥1 dosis de tratamiento del estudio. Los resultados micológicos se determinaron en la población según protocolo (evaluable), incluidos pacientes con candidiasis esofágica confirmada que recibieron por lo menos 10 dosis del fármaco objeto del estudio, y no tuvieron violaciones importantes del protocolo.

†Calculado como Mycamine – fluconazol.

La mayoría de los pacientes (96%) en este estudio tenían *Candida albicans* aislado en el basal. La eficacia de Mycamine se evaluó en menos de 10 pacientes con especies de *Candida* distintas a *C. albicans*, la mayoría de las cuales estaban aisladas concurrentemente con *C. albicans*.

La recaída se evaluó a las 2 y 4 semanas posteriores al tratamiento en

pacientes con cura terapéutica total al final del tratamiento, La recaída se definió como una recurrencia de síntomas clínicos o lesiones endoscópicas (grado endoscópico >0). No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de recaída ya sea a las 2 semanas o hasta 4 semanas posteriores al tratamiento para pacientes en los grupos de tratamiento de Mycamine y fluconazol, tal como se muestra en la siguiente tabla.

Recaída de candidiasis esofágica en la Semana 2 y hasta la Semana 4 posterior al tratamiento en pacientes con cura terapéutica total al final del tratamiento

Recaída	Mycamine 150 mg/día n=223	Fluconazol 200 mg/día n=220	Diferencia %* (IC 95%)
Recaída en Semana 2	40 (17,9%)	30 (13,6%)	4,3% (-2,5; 11,1)
Recaída hasta Semana 4 (acumulativo)	73 (32,7%)	62 (28,2%)	4,6% (-4,0; 13,1)

* Calculado como Mycamine – fluconazol; N = cantidad de pacientes con cura terapéutica total (cura clínica y endoscópica al final del tratamiento);

† Recaída incluyó pacientes que murieron o de quienes se perdió el seguimiento, y aquellos que recibieron terapia antifúngica sistémica en el período posterior al tratamiento.

En este estudio, 459 de 518 (88,6%) pacientes tenían candidiasis orofaríngea además de candidiasis esofágica en el basal. Al final del tratamiento, 192/230 (83,5%) pacientes tratados con Mycamine y 188/229 (82,1%) pacientes tratados con fluconazol experimentaron resolución de signos y síntomas de candidiasis orofaríngea. De estos, el 32,3% en el grupo con Mycamine y el 18,1% en el grupo con fluconazol (diferencia de tratamiento = 14,2%; intervalo de confianza de 95% [5,6; 22,8]) tuvieron recaída sintomática 2 semanas después del tratamiento. La recaída incluyó pacientes que murieron o de quienes se perdió el seguimiento, y aquellos que recibieron terapia antifúngica sistémica durante el período posterior al tratamiento. La recaída acumulativa 4 semanas después del tratamiento fue 52,1% en el grupo Mycamine y 39,4% en el grupo fluconazol (diferencia de tratamiento 12,7%; intervalo de confianza de 95% [2,8; 22,7]).

Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas

En un estudio doble ciego, randomizado, se comparó Mycamine (50 mg IV



5302

una vez/día) con fluconazol (400 mg IV una vez/día) en 882 pacientes sometidos a un trasplante de células madre autólogo o singénico (46%) o alogénico (54%). La situación de los tumores malignos subyacentes de los pacientes al momento de la randomización fue: 365 (41%) pacientes con enfermedad activa, 326 (37%) pacientes en remisión, y 195 (22%) pacientes en recaída. Las enfermedades subyacentes basales más frecuentes en los 476 receptores de trasplante alogénico fueron: leucemia mielógena crónica (22%), leucemia mielógena aguda (21%), leucemia linfocítica aguda (13%) y linfoma no Hodgkin (13%). En los 404 receptores de trasplante autólogo y singénico, las enfermedades subyacentes basales más frecuentes fueron: mieloma múltiple (37,1%), linfoma no Hodgkin (36,4%) y enfermedad de Hodgkin (15,6%). Durante el estudio, 198 de 882 (22,4%) receptores de trasplante tenían enfermedad injerto contra huésped comprobada; y 475 de 882 (53,9%) receptores recibieron medicamentos inmunosupresores para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped.

El fármaco objeto del estudio se continuó hasta que el paciente tuvo recuperación de neutrófilos a un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 500 células/mm³ o hasta un máximo de 42 días después del trasplante. La duración promedio de la administración del fármaco fue de 18 días (rango 1 a 51 días). La profilaxis exitosa se definió como la ausencia de una infección fúngica sistémica comprobada, probable o presunta hasta el final de la terapia (generalmente 18 días) y la ausencia de una infección fúngica sistémica comprobada o probable hasta el final del período de 4 semanas posterior a la terapia. Se diagnosticó una infección fúngica sistémica presunta en pacientes con neutropenia (RAN < 500 células/mm³); fiebre persistente o recurrente (con RAN < 500 células/mm³) de etiología desconocida; y falta de respuesta a por lo menos 96 horas de terapia antibacteriana de amplio espectro. Una fiebre persistente se definió como cuatro días consecutivos de fiebre mayor de 38°C. Una fiebre recurrente se definió como al menos un día con temperaturas $\geq 38,5^\circ\text{C}$ luego de tener por lo menos una temperatura previa $> 38^\circ\text{C}$; o dos días de temperaturas $> 38^\circ\text{C}$ luego de tener por lo menos una temperatura previa $> 38^\circ\text{C}$. Los receptores de trasplante que murieron o de quienes se perdió el seguimiento durante el estudio se consideraron fracasos de la terapia profiláctica.

La profilaxis exitosa se documentó en el 80,7% de los receptores que recibieron Mycamine y en el 73,7% de los receptores que recibieron

MOVAE VERDE
Ma. Del Carmen M. Astandrea
APODERADA
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

fluconazol (diferencia 7,0% [IC 95% = 1,5; 12,5]), según se muestra en la siguiente tabla, junto con otros criterios de valoración del estudio. El uso de terapia antifúngica sistémica posterior al tratamiento fue del 42% en ambos grupos.

La cantidad de infecciones por *Candida* irruptivas confirmadas fue de 4 en el grupo Mycamine y 2 en el grupo fluconazol.

No se ha establecido la eficacia de Mycamine frente a infecciones causadas por hongos distintos de *Candida*.

Resultados de estudio clínico de profilaxis de infecciones por *Candida* en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas

Resultado de profilaxis	Mycamine 50 mg/día (n=425)	Fluconazol 400 mg/día (n=457)
Éxito*	343 (80,7%)	337 (73,7%)
Fracaso:	82 (19,3%)	120 (26,3%)
Todas las muertes†	18 (4,2%)	26 (5,7%)
Infección fúngica comprobada/probable antes de muerte	1 (0,2%)	3 (0,7%)
Infección fúngica comprobada/probable (que no resulta en muerte) †	6 (1,4%)	8 (1,8%)
Infección fúngica presunta ‡	53 (12,5%)	83 (18,2%)
Pérdida del seguimiento	5 (1,2%)	3 (0,7%)

* Diferencia (Mycamine – fluconazol): +7,0% [IC 95% = 1,5; 12,5]

† Hasta fin del estudio (4 semanas después de la terapia)

‡ Hasta fin de la terapia

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

No mezclar o infundir conjuntamente Mycamine con otros medicamentos. Se ha demostrado que Mycamine precipita cuando se mezcla directamente con varios medicamentos utilizados comúnmente.

Dosis de Mycamine

Indicación	Dosis reconstituida recomendada una vez por día
Tratamiento de candidemia, candidiasis aguda diseminada, peritonitis y abscesos por <i>Candida</i>	100 mg
Tratamiento de candidiasis esofágica†	150 mg
Profilaxis de infecciones por <i>Candida</i> en pacientes sometidos a HSCT‡	50 mg

* En pacientes tratados con éxito por candidemia y otras infecciones por *Candida*, la duración media de tratamiento fue de 15 días (rango 10-47 días).

† En pacientes tratados con éxito por candidiasis esofágica, la duración media de tratamiento fue de 15 días (rango 10-30 días).

‡ En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) que tuvieron éxito con terapia profiláctica, la duración media de la profilaxis fue de 19 días (rango 6-51 días).

No se necesita una dosis de carga. Típicamente, el 85% de la concentración en estado estacionario se alcanza después de tres dosis diarias de Mycamine.

No se necesitan ajustes de dosis sobre la base de raza y género ni en pacientes con disfunción renal severa o pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa

No se necesita ajuste de dosis para Mycamine con el uso concomitante de micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipina, fluconazol, voriconazol, itraconazol, anfotericina B, ritonavir o rifampina

Instrucciones para reconstitución y dilución

Leer la totalidad de esta sección detenidamente antes de comenzar la reconstitución.

El diluyente que se utiliza para la reconstitución y dilución es inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP (sin agente bacteriostático). De forma alternativa, se puede utilizar inyección de dextrosa al 5% USP para la reconstitución y dilución de Mycamine. Las soluciones para infusión se preparan de la siguiente manera:

Reconstitución

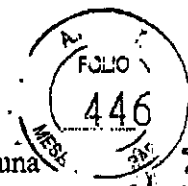
Mycamine frasco ampolla de 50 mg

Agregar de forma aséptica 5 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP (sin un agente bacteriostático) a cada frasco ampolla de 50 mg para obtener una preparación que contenga aproximadamente 10 mg de micafungina/mL.

Mycamine frasco ampolla de 100 mg

Agregar de forma aséptica 5 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP (sin un agente bacteriostático) a cada frasco ampolla de 100 mg para obtener una preparación que contenga aproximadamente 20 mg de micafungina/mL.

Al igual que con todos los productos farmacéuticos parenterales, Mycamine reconstituido debe inspeccionarse de forma visual para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la



302

solución y el recipiente lo permitan. No utilizar material si hay alguna evidencia de precipitación o materia extraña. Se debe usar de forma estricta una técnica aséptica en todo el manejo ya que no hay conservantes ni agente bacteriostático en Mycamine ni en los materiales especificados para reconstitución y dilución.

Disolución

Para minimizar la formación excesiva de espuma, disolver el polvo de Mycamine agitando SUAVEMENTE el frasco ampolla. NO AGITAR EL FRASCO AMPOLLA DE FORMA ENÉRGICA. Inspeccionar el frasco ampolla de forma visual para detectar la presencia de partículas.

Dilución

La solución diluida debe estar protegida de la luz. No es necesario cubrir la cámara de goteo o los conductos de infusión.

- Para el tratamiento de candidemia, candidiasis aguda diseminada, peritonitis y abscesos por Candida: agregar 100 mg de Mycamine reconstituido en 100 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP o 100 mL de inyección de dextrosa al 5% USP.
- Para el tratamiento de candidiasis esofágica: agregar 150 mg de Mycamine reconstituido en 100 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP o 100 mL de inyección de dextrosa al 5% USP.
- Para profilaxis de infecciones por Candida: agregar 50 mg de Mycamine reconstituido en 100 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP o 100 mL de inyección de dextrosa al 5% USP.

Mycamine está libre de conservantes. Desechar los frascos ampolla utilizados parcialmente.

Volumen de infusión y duración

Mycamine debe administrarse mediante infusión intravenosa solamente. Infundir durante una hora. Infusiones más rápidas pueden tener como resultado reacciones mediadas por histamina más frecuentes.

Una vía intravenosa existente debe purgarse con inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP, antes de la infusión de Mycamine.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen L. Salazar
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



5302

CONTRAINDICACIONES

Mycamine está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a micafungina, a cualquier otro componente de Mycamine o a otras equinocandinas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones por hipersensibilidad

Se han informado casos aislados de reacciones serias por hipersensibilidad [(anafilácticas y anafilactoides) (shock inclusive)] en pacientes que recibieron Mycamine. Si ocurren estas reacciones, se debe discontinuar la infusión de Mycamine y administrar el tratamiento adecuado.

Efectos hematológicos

Se observó hemólisis intravascular aguda y hemoglobinuria en un voluntario sano durante la infusión de Mycamine (200 mg) y prednisolona oral (20 mg). Esta reacción fue pasajera, y el individuo no manifestó anemia significativa. También se han informado casos aislados de hemólisis y anemia hemolítica significativas en pacientes tratados con Mycamine. Los pacientes que manifiestan evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis o anemia hemolítica durante la terapia con Mycamine deben ser monitoreados de cerca a fin de detectar evidencia de empeoramiento de estas patologías y deben ser evaluados en cuanto al riesgo/beneficio de continuar la terapia de Mycamine.

Efectos hepáticos

Se han observado anomalías en las pruebas de laboratorio de función hepática en voluntarios sanos y pacientes tratados con Mycamine. En algunos pacientes con patologías subyacentes serias que estaban recibiendo Mycamine junto con múltiples medicamentos concomitantes, ha habido anomalías hepáticas clínicas, y se han informado casos aislados de disfunción hepática, hepatitis e insuficiencia hepática significativas. Los pacientes que manifiestan anomalías en las pruebas de función hepática durante la terapia de Mycamine deben ser monitoreados a fin de detectar evidencia de empeoramiento de la función hepática y evaluados en cuanto al riesgo/beneficio de continuar con la terapia de Mycamine.

Efectos renales

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen N. standraa
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Se han informado elevaciones de los niveles de BUN y creatinina, y casos aislados de disfunción renal significativa o insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron Mycamine. En estudios controlados con fluconazol, la incidencia de eventos adversos renales relacionados con el fármaco fue de 0,4% para los pacientes tratados con Mycamine y 0,5% para los pacientes tratados con fluconazol. Los pacientes que manifiestan anomalías en las pruebas de función renal durante la terapia de Mycamine deben ser monitoreados a fin de detectar evidencia de empeoramiento de la función renal.

Interacciones medicamentosas

Se realizó un total de 14 estudios clínicos de interacción medicamentosa en voluntarios sanos para evaluar el potencial de interacción entre Mycamine y anfotericina B, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir y rifampicina. En estos estudios, no se observó ninguna interacción que alterara la farmacocinética de micafungina.

No hubo efecto de una dosis única o de múltiples dosis de Mycamine en la farmacocinética de micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, fluconazol y voriconazol.

El AUC de sirolimus se incrementó en 21% sin efecto en C_{max} en presencia de Mycamine en estado estacionario en comparación con sirolimus solo. El AUC y la C_{max} de nifedipina aumentaron en 18% y 42%, respectivamente, en presencia de Mycamine en estado estacionario en comparación con nifedipina sola. El AUC y la C_{max} de itraconazol se incrementaron en 22% y 11%, respectivamente.

Los pacientes que recibieron sirolimus, nifedipina o itraconazol en combinación con Mycamine deben ser monitoreados para detectar la presencia de toxicidad por sirolimus, nifedipina o itraconazol y, si es necesario, la dosis de estos últimos debe reducirse.

Micafungina no es ni un sustrato ni un inhibidor de la glucoproteína P y, por lo tanto, no se espera que altere la actividad de transporte del fármaco mediada por glucoproteína P.

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen M. Standrea
APODERADA

Se observaron carcinomas y adenomas hepáticos en un estudio de toxicología intravenosa de 6 meses con un período de recuperación de 18 meses de micafungina sódica en ratas diseñado para evaluar la reversibilidad de lesiones hepatocelulares.

Las ratas que recibieron micafungina sódica por 3 meses a 32 mg/kg/día (correspondiente a 8 veces la dosis humana más alta recomendada [150 mg/día], sobre la base de comparaciones de AUC) exhibieron zonas/parches coloreados, hepatocitos multinucleados y focos hepatocelulares alterados después de períodos de recuperación de 1 o 3 meses, y se observaron adenomas después de un período de recuperación de 21 meses. Las ratas que recibieron micafungina sódica en la misma dosis por 6 meses mostraron adenomas después de un período de recuperación de 12 meses; luego de un período de recuperación de 18 meses, se observó una mayor incidencia de adenomas y, además, se detectaron carcinomas. Una dosis menor de micafungina sódica (equivalente a 5 veces el AUC en humanos) en el estudio de 6 meses en ratas tuvo como resultado una menor incidencia de adenomas y carcinomas luego de un período de recuperación de 18 meses. La duración de la dosis de micafungina en estos estudios en ratas (3 o 6 meses) superó la duración habitual de la dosis de Mycamine en pacientes, que típicamente es menos de 1 mes para el tratamiento de candidiasis esofágica, pero la dosis puede exceder de 1 mes para la profilaxis de Candida.

Aunque el aumento de carcinomas en el estudio de 6 meses en ratas no alcanzó significancia estadística, la persistencia de focos hepatocelulares alterados posteriores a la dosis de micafungina, y la presencia de adenomas y carcinomas en los períodos de recuperación indican una relación causal entre micafungina sódica, los focos hepatocelulares alterados y los neoplasmas hepáticos. No se han realizado estudios de carcinogénesis de vida entera de Mycamine en animales y se desconoce si los neoplasmas hepáticos observados en ratas tratadas también ocurren en otras especies, o si hay un umbral de dosis para este efecto.

Micafungina sódica no fue mutagénica ni clastogénica cuando se evaluó en una serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo* (esto es, reversión bacteriana - *S. typhimurium*, *E. coli*; aberración cromosómica; micronúcleos de ratón intravenoso).

Las ratas macho tratadas de forma intravenosa con micafungina sódica por 9 semanas mostraron vacuolización de las células epiteliales del conducto del

epidídimo con 10 mg/kg o más (aproximadamente 0,6 veces la dosis clínica recomendada para candidiasis esofágica, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal). Dosis más elevadas (aproximadamente dos veces la dosis clínica recomendada, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal) tuvieron como resultado pesos más elevados del epidídimo y cantidades reducidas de espermatozoides. En un estudio intravenoso de 39 semanas en perros, se observó atrofia de los túbulos seminíferos y espermatozoides disminuidos en el epidídimo con 10 y 32 mg/kg, dosis equivalentes a aproximadamente 2 y 7 veces la dosis clínica recomendada, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal. No se vio deterioro de la fertilidad en estudios en animales con micafungina sódica.

Toxicología y/o farmacología en animales

Las dosis altas de micafungina sódica (5 a 8 veces la dosis humana más alta recomendada, sobre la base de comparaciones de AUC) han estado vinculadas con cambios irreversibles al hígado cuando se administraron por 3 o 6 meses, y estos cambios pueden ser indicativos de procesos pre-malignos.

Estudios de toxicología reproductiva

La administración de micafungina sódica a conejos preñados (dosis intravenosa en los días 6 a 18 de gestación) tuvo como resultado anomalías viscerales y aborto con 32 mg/kg, una dosis equivalente a aproximadamente cuatro veces la dosis recomendada sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal. Las anomalías viscerales incluyeron formación anormal de los lóbulos pulmonares, levocardia, uréter retrocavo, arteria subclavia derecha anómala y dilatación del uréter.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados de micafungina en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales realizados en conejos mostraron anomalías viscerales y aborto elevado a 4 veces la dosis recomendada en humanos. No obstante, los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana. Micafungina debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Anastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.839.728

riesgo potencial para el feto.

Cuando se les administró a conejas preñadas 4 veces la dosis humana recomendada, hubo aborto elevado y anomalía visceral incluida la formación anormal de los lóbulos pulmonares, levocardia, uréter retrocavo, arteria subclavia derecha anómala y dilatación del uréter.

Madres en período de lactancia

Se desconoce si micafungina se excreta en leche humana. Se debe tener cuidado al administrar Mycamine a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Un total de 418 individuos en estudios clínicos de Mycamine tenían 65 años de edad y más, y 124 individuos tenían 75 años y más. No se observaron diferencias totales en la seguridad y en la eficacia entre estos individuos e individuos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

La exposición y disposición de una dosis de Mycamine de 50 mg administrada como una infusión única de 1 hora a 10 individuos sanos de entre 66 y 78 años de edad no fueron significativamente diferentes de aquellas en 10 individuos sanos de entre 20 y 24 años. No se requiere ajuste de dosis para los ancianos.

Uso en pacientes con disfunción renal

Mycamine no requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal. No se debería necesitar dosis suplementaria luego de hemodiálisis.

Uso en pacientes con disfunción hepática

No se requiere ajuste de dosis de Mycamine en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa.

Raza y género

No se requiere ajuste de dosis de Mycamine sobre la base de género o raza.

Luego de 14 dosis diarias de 150 mg a individuos sanos, el AUC de micafungina en mujeres fue aproximadamente un 23% mayor en comparación con los hombres, debido al menor peso corporal. No se observaron diferencias notables entre los individuos blancos, negros e hispanos. El AUC de micafungina fue un 19% mayor en individuos japoneses en comparación con los de raza negra, debido al menor peso corporal.

REACCIONES ADVERSAS

General

Se han informado posibles síntomas mediados por histamina con Mycamine, incluidos erupción, prurito, inflamación facial y vasodilatación.

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección, incluida flebitis y tromboflebitis, con dosis de Mycamine de 50-150 mg/día. Estas reacciones tendieron a ocurrir más a menudo en pacientes que recibieron Mycamine mediante administración intravenosa periférica.

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de Mycamine no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La información de reacciones adversas de estudios clínicos suministra una base para identificar eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso del fármaco y para aproximarse a las tasas.

Candidemia y otras infecciones por Candida

En un estudio randomizado, doble ciego para el tratamiento de candidemia y otras infecciones por Candida, los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en 183/200 (91,5%), 187/202 (92,6%) y 171/193 (88,6%) pacientes en los grupos de tratamiento con Mycamine 100 mg/día, Mycamine 150 mg/día y caspofungina (70/50 mg/día), respectivamente. En la Tabla 2 se muestran los eventos adversos emergentes del tratamiento que sucedieron en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento del estudio.

*Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con candidemia y

otras infecciones por Candida

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA v 5.0	Micafungina 100 mg	Micafungina 150 mg	Caspofungina [†]
Término preferente [‡]	(n = 200)	(n = 202)	(n = 193)
Todos los sistemas, cualquier evento adverso	183 (91,5)	187 (92,6)	171 (88,6)
Trastornos gastrointestinales	81 (40,5)	89 (44,1)	76 (39,4)
Diarrea NEOM	15 (7,5)	26 (12,9)	14 (7,3)
Náuseas	19 (9,5)	15 (7,4)	20 (10,4)
Vómitos NEOM	18 (9)	15 (7,4)	16 (8,3)
Dolor abdominal NEOM	5 (2,5)	4 (2)	10 (5,2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	77 (38,5)	83 (41,1)	73 (37,8)
Hipocalcemia	28 (14)	34 (16,8)	28 (14,5)
Hipomagnesemia	11 (5,5)	17 (8,4)	14 (7,3)
Hipoglucemia NEOM	12 (6)	14 (6,9)	9 (4,7)
Hipernatremia	8 (4)	13 (6,4)	8 (4,1)
Hipercalcemia	10 (5)	8 (4)	5 (2,6)
Infecciones e infestaciones	67 (33,5)	81 (40,1)	59 (30,6)
Bacteriemia	10 (5)	18 (8,9)	11 (5,7)
Shock séptico	15 (7,5)	9 (4,5)	9 (4,7)
Sepsis NEOM	11 (5,5)	10 (5)	11 (5,7)
Neumonía NEOM	3 (1,5)	11 (5,4)	4 (2,1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	59 (29,5)	56 (27,7)	51 (26,4)
Pirexia	14 (7)	22 (10,9)	15 (7,8)
Edema periférico	11 (5,5)	12 (5,9)	14 (7,3)
Trastornos vasculares	43 (21,5)	47 (23,3)	36 (18,7)
Hipotensión NEOM	20 (10)	12 (5,9)	15 (7,8)
Hipertensión NEOM	6 (3)	10 (5)	12 (6,2)
Exploraciones complementarias	36 (18)	49 (24,3)	37 (19,2)
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre NEOM	11 (5,5)	16 (7,9)	8 (4,1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	38 (19)	45 (22,3)	37 (19,2)
Trombocitopenia	8 (4)	8 (4)	11 (5,7)
Anemia NEOM	5 (2,5)	8 (3)	13 (6,7)
Anemia NEOM agravada	4 (2)	10 (5)	5 (2,6)
Trastornos cardiacos	36 (17,5)	48 (23,8)	36 (18,7%)
Taquicardia NEOM	6 (3)	7 (3,5)	13 (6,7%)
Bradicardia NEOM	5 (2,5)	10 (5)	8 (4,1%)
Fibrilación auricular	5 (2,5)	10 (5)	0
Trastornos del sistema nervioso	21 (10,5)	42 (20,8)	32 (16,6)
Dolor de cabeza NEOM	4 (2)	10 (5)	11 (5,7)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	26 (13)	34 (16,8)	33 (17,1)
Úlcera en decúbito	9 (4,5)	12 (5,9)	9 (4,7)
Trastornos psiquiátricos	31 (15,5)	27 (13,4)	33 (17,1)
Insomnio	11 (5,5)	8 (4)	16 (8,3)

Base de pacientes: todos los pacientes randomizados que recibieron por lo menos 1 dosis del fármaco en estudio.

Frecuentes: $\geq 5\%$ en cualquier rama de tratamiento.

* Durante tratamiento IV + 3 días

† Dentro de cada clasificación por sistema y órgano los pacientes pueden experimentar más de 1 evento adverso.

‡ 70 mg de dosis de carga en el día 1 seguido de 50 mg/día de ahí en adelante (caspofungina)

En un segundo estudio doble ciego, randomizado, complementario para el tratamiento de candidemia y otras infecciones por Candida, ocurrieron eventos adversos emergentes del tratamiento en 245/264 (92,8%) y 250/265 (94,3%) pacientes en los grupos de tratamiento con Mycamine (100 mg/día) y AmBisome (3 mg/kg/día), respectivamente. Los eventos adversos emergentes

del tratamiento más frecuentes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Mycamine de por lo menos 16 años de edad fueron: pirexia (15,2% vs. 17%); hipocalcemia (16,7% vs. 20,8%); náuseas (9,5% vs. 8,3%); diarrea (10,6% vs. 11,3%) y vómitos (12,9% vs. 9,4%), en los grupos de tratamiento de Mycamine y AmBisome, respectivamente. Otros eventos adversos importantes emergentes del tratamiento que ocurrieron con una frecuencia $< 5\%$ fueron anomalías en las pruebas de función hepática (4,2% vs. 3%), aspartato aminotransferasa elevada (2,7% vs. 1,9%) y fosfatasa alcalina en sangre elevada (3% vs. 2,3%), en los grupos de tratamiento de Mycamine y AmBisome, respectivamente.

Candidiasis esofágica

En un estudio doble ciego, randomizado para el tratamiento de candidiasis esofágica, un total de 202/260 (77,7%) pacientes que recibieron Mycamine 150 mg/día y 186/258 (72,1%) pacientes que recibieron fluconazol intravenoso 200 mg/día experimentaron un evento adverso. Se informaron eventos adversos emergentes del tratamiento que tuvieron como resultado la discontinuación en 17 (6,5%) pacientes tratados con Mycamine y en 12 (4,7%) pacientes tratados con fluconazol. En la Tabla 3 se muestran eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 3. *Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con candidiasis esofágica

Eventos adversos* (Clasificación por sistema y órgano de MedDRA y término preferente)	Mycamine 150 mg/día n (%)	Fluconazol 200 mg/día n (%)
Cantidad de pacientes	260	258
Todos los sistemas, cualquier evento adverso	202 (77,7)	186 (72,1)
Trastornos gastrointestinales	84 (32,3)	93 (36)
Diarrea NEOM	27 (10,4)	29 (11,2)
Náuseas	20 (7,7)	23 (8,9)
Vómitos NEOM	17 (6,5)	17 (6,6)
Dolor abdominal NEOM	10 (3,8)	15 (5,8)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	52 (20)	45 (17,4)
Pirexia	34 (13,1)	21 (8,1)
Trastornos del sistema nervioso	42 (16,2)	40 (15,5)
Dolor de cabeza NEOM	22 (8,5)	20 (7,8)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	38 (14,6)	43 (16,7)
Anemia NEOM	8 (3,1)	16 (6,2)
Trastornos vasculares	54 (20,8)	21 (8,1)
Fiebris NEOM	49 (18,8)	13 (5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	36 (13,8)	26 (10,1)
Sarpullido NOS	14 (5,4)	6 (2,3)
Trastornos psiquiátricos	20 (7,7)	21 (8,1)
Insomnio	9 (3,5)	13 (5)

Base de pacientes: todos los pacientes randomizados que recibieron por lo menos 1 dosis del fármaco en estudio.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Dal C...
A...

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.729



5302

Frecuentes: $\geq 5\%$ en cualquier rama de tratamiento.

* Durante tratamiento + 3 días

† Dentro de una clasificación por sistema y órgano los pacientes pueden experimentar más de 1 evento adverso.

Profilaxis de infecciones por Candida en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas

Se realizó un estudio doble ciego en un total de 882 pacientes que tenían programado someterse a un trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas. La mediana de la duración del tratamiento fue de 18 días (rango 1 a 51 días) en ambas ramas de tratamiento.

Todos los pacientes que recibieron Mycamine (425) y todos los pacientes que recibieron fluconazol (457) experimentaron por lo menos un evento adverso durante el estudio. Eventos adversos emergentes del tratamiento que tuvieron como resultado la discontinuación de Mycamine se informaron en 18 (4,2%) pacientes; mientras que aquellos eventos que tuvieron como resultado la discontinuación de fluconazol se informaron en 33 (7,2%) pacientes. En la Tabla 4 se muestran los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento.

*Eventos adversos emergentes del tratamiento durante profilaxis de infección por Candida en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas

Eventos adversos [†] (Clasificación por sistema y órgano de MedDRA y término preferente)	Mycamine 50 mg/día n (%)	Fluconazol 400 mg/día n (%)
Cantidad de pacientes	425	457
Todos los sistemas, cualquier evento adverso	425 (100)	457 (100)
Trastornos gastrointestinales	421 (99,1)	449 (98,2)
Diarrea NEOM	302 (71,1)	348 (76,1)
Náuseas	296 (69,6)	309 (67,6)
Vómitos NEOM	281 (66,1)	307 (67,2)
Constipación	129 (30,4)	143 (31,3)
Dispepsia	104 (24,5)	122 (26,7)
Dolor abdominal NEOM	115 (27,1)	107 (23,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	410 (96,5)	440 (96,3)
Inflamación de la mucosa NEOM	322 (75,8)	360 (78,8)
Pirexia	191 (44,9)	218 (47,7)
Fatiga	126 (29,6)	145 (31,7)
Escalofrío	112 (26,4)	118 (25,8)
Edema periférico	88 (20,7)	100 (21,9)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	408 (96)	429 (93,9)
Neutropenia	320 (75,3)	327 (71,6)
Trombocitopenia	307 (72,2)	304 (66,5)
Anemia NEOM	151 (35,5)	173 (37,9)
Neutropenia febril	135 (31,6)	166 (36,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	385 (90,6)	428 (93,7)
Hipomagnesemia	214 (50,4)	256 (56)
Hipocalcemia	209 (49,2)	232 (50,8)
Anorexia	116 (27,3)	121 (26,5)
Disminución del apetito NEOM	87 (20,5)	93 (20,4)
Hipervolemia	74 (17,4)	96 (21)
Hiperglucemia NEOM	68 (16)	92 (20,1)
Hipocalcemia	72 (16,9)	82 (17,9)

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen H. Sandoval
APOCERANVA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. N.º. 14143
DNI 22.539.728

Retención de líquido	69 (16,2)	66 (14,4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	291 (68,5)	336 (73,5)
Tos	98 (23,1)	112 (24,5)
Epistaxis	49 (11,5)	84 (18,4)
Disnea NEOM	54 (12,7)	64 (14)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	290 (68,2)	316 (69,1)
Sarpullido NEOM	110 (25,9)	102 (22,3)
Prurito NEOM	75 (17,6)	87 (19)
Eritema	48 (11,3)	71 (15,5)
Trastornos del sistema nervioso	261 (61,4)	268 (58,6)
Dolor de cabeza NEOM	179 (42,1)	165 (36,1)
Mareo	55 (12,9)	83 (18,2)
Trastornos psiquiátricos	257 (60,5)	249 (54,5)
Insomnio	152 (35,8)	146 (31,9)
Ansiedad	95 (22,4)	92 (20,1)
Trastornos vasculares	224 (52,7)	267 (58,4)
Hipertensión NEOM	91 (21,4)	113 (24,7)
Hipotensión NEOM	79 (18,6)	89 (19,5)
Enrojecimiento	47 (11,1)	70 (15,3)
Infecciones e infestaciones	178 (41,9)	208 (45,5)
Bacteriemia	66 (15,5)	86 (18,8)
Trastornos cardíacos	147 (34,6)	162 (35,4)
Taquicardia NEOM	105 (24,7)	102 (22,3)

Base de pacientes: todos los pacientes randomizados que recibieron por lo menos 1 dosis del fármaco en estudio.

Frecuentes: $\geq 15\%$ en cualquier rama de tratamiento.

* Durante tratamiento + 3 días

† Dentro de una clasificación por sistema y órgano los pacientes pueden experimentar más de 1 evento adverso.

Experiencia global de seguridad de Mycamine en estudios clínicos

La seguridad global de Mycamine se evaluó en 3083 pacientes y 501 voluntarios en 41 estudios clínicos, incluidos los estudios de candidiasis invasiva, candidiasis esofágica y profilaxis, que recibieron dosis únicas o múltiples de Mycamine, que fueron de 12,5 mg a ≥ 150 mg/día. En la Tabla 5 se muestran los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en $\geq 5\%$ de todos los pacientes que recibieron Mycamine en estos estudios.

En total, 2810 de 3083 (91,1%) pacientes que recibieron Mycamine experimentaron un evento adverso.

A continuación se enumeran los eventos adversos clínicamente significativos, sin tener en cuenta la causalidad o incidencia, que ocurrieron en estos estudios:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: coagulopatía, neutropenia febril, hemólisis, anemia hemolítica, pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trastornos cardíacos: arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, cianosis, hipotensión, infarto de miocardio, taquicardia.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal superior, dispepsia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: trombosis

en el lugar de la inyección.

- Trastornos hepato biliares: daño hepatocelular, hepatomegalia, ictericia, insuficiencia hepática.
- Infecciones e infestaciones: infección, neumonía, sepsis.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: acidosis, anorexia, hiponatremia.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: artralgia.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, encefalopatía, hemorragia intracraneal.
- Trastornos psiquiátricos: delirio.
- Trastornos renales y urinarios: anuria, hemoglobinuria, oliguria, insuficiencia renal aguda, necrosis renal tubular.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: apnea, disnea, hipoxia, embolia pulmonar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme, necrosis de la piel, urticaria.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hipertensión.

***Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes que recibieron Mycamine en estudios clínicos**

Eventos adversos ¹ (Clasificación por sistema y órgano de MedDRA y término preferente)	Mycamine n (%)
Cantidad de pacientes	3083
Todos los sistemas, cualquier evento adverso	2810 (91,1)
Trastornos gastrointestinales	1764 (57,2)
Diarrea NEOM	718 (23,3)
Náuseas	679 (22)
Vómitos NEOM	669 (21,7)
Constipación	341 (11,1)
Dolor abdominal	300 (9,7)
Dispepsia	176 (5,7)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1407 (45,6)
Pirexia	618 (20)
Inflamación de la mucosa NEOM	438 (14,2)
Escalofrío	281 (9,1)
Edema periférico	209 (6,8)
Fatiga	198 (6,4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1316 (42,7)
Hipocalcemia	556 (18)
Hipomagnesemia	409 (13,3)
Hipocalcemia	201 (6,5)
Anorexia	190 (6,2)
Hiperglucemia NEOM	173 (5,6)
Hipervolemia	155 (5)
Infecciones e infestaciones	1227 (39,8)
Bacteriemia	185 (6)
Sepsis NEOM	156 (5,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1108 (35,9)
Tos	251 (8,1)
Disnea EOM	182 (5,9)
Epistaxis	172 (5,6)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1047 (34)
Trombocitopenia	474 (15,4)
Neutropenia	436 (14,1)

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmel...
Carmel...
Carmel...

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.638.728

Anemia NEOM	302 (9,8)
Neutropenia febril	187 (6,1)
Investigaciones	989 (32,1)
Aumento de aspartato aminotransferasa	172 (5,6)
Aumento de fosfatas alcalina en sangre NEOM	168 (5,4)
Aumento de alanina aminotransferasa	165 (5,4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	940 (30,5)
Sarpullido NEOM	269 (8,7)
Prurito NEOM	187 (6,1)
Trastornos del sistema nervioso	889 (28,8)
Dolor de cabeza NEOM	489 (15,9)
Trastornos psiquiátricos	727 (23,6)
Insomnio	303 (9,8)
Ansiedad	198 (6,4)
Trastornos vasculares	867 (28,1)
Hipotensión NEOM	279 (9,1)
Hipertensión NEOM	214 (6,9)
Flebitis NEOM	172 (5,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	579 (18,8)
Dolor de espalda	166 (5,4)
Trastornos cardíacos	563 (18,3)
Tagicardia NEOM	231 (7,5)

Base de pacientes: todos los pacientes randomizados que recibieron por lo menos 1 dosis del fármaco en estudio.

Frecuentes: incidencia de eventos adversos $\geq 5\%$.

* Durante tratamiento + 3 días

† Dentro de una clasificación por sistema y órgano los pacientes pueden experimentar más de 1 evento adverso.

Reacciones adversas poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de micafungina sódica inyectable. Como estas reacciones son informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia. No pudo excluirse una relación causal con micafungina sódica inyectable para estas reacciones adversas, que incluyeron:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: recuento de glóbulos blancos disminuido, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada.
- Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, función hepática anormal, trastorno hepático, daño hepatocelular.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda y disfunción renal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Trastornos vasculares: shock.

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel. (011) 4509-7100

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del CARMÉN M. STANDRA
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

SOBREDOSIS

No ha habido evidencia de dependencia psicológica o física o efectos de abstinencia o de rebote con Mycamine.

Mycamine tiene una elevada unión a proteínas y, por lo tanto, no es dializable. No se han informado casos de sobredosis de Mycamine. Se han administrado dosis diarias repetidas hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) en pacientes adultos en estudios clínicos sin toxicidad limitante de la dosis informada. La dosis letal mínima de Mycamine es 125 mg/kg en ratas, equivalente a 8,1 veces la dosis clínica humana recomendada para candidiasis esofágica sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Los frascos ampolla sin abrir de material liofilizado deben almacenarse a temperatura no mayor de 25 °C.

El producto reconstituido puede almacenarse en el frasco ampolla original por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

La infusión diluida debe estar protegida de la luz y puede almacenarse por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

PRESENTACIÓN

Inyectable liofilizado 50 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

Inyectable liofilizado 100 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

Fecha de última revisión:/..../....

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mstrandrea
APODERADA

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

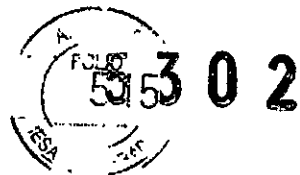
DOMICILIO: Ruta Nacional 40 Km 155 entre Calle 7 y 8. Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO POR: Astellas Pharma Tech. Co., Ltd., Takaoka, Toyama 939-1118, Japón.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Dal Carmen Nastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



PROYECTO DE ROTULO

**MYCAMINE®
MICA FUNGINA SÓDICA
Polvo liofilizado para Inyectables
SOLO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Industria Japonesa

Venta Bajo receta Uso

Hospitalario Exclusivo

CONTENIDO: 1 frasco ampolla

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Frasco ampolla contiene:

Micafungina sódica.....100 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 200 mg, ácido cítrico anhidro c.s,
hidróxido de sodio c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Los frascos ampolla sin abrir de material liofilizado deben almacenarse a temperatura no mayor de 25 °C.

El producto reconstituido puede almacenarse en el frasco ampolla original por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

La infusión diluida debe estar protegida de la luz y puede almacenarse por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional 40 Km 155 entre Calle 7 y 8. Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Dol. C. Manzur, Farmacéutica
Manzur, M.L.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



ELABORADO POR: Astellas Pharma Tech. Co., Ltd., Takaoka
Toyama 939-1118, Japón.

M
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen K. S. Jilwira
ACCIONES

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



PROYECTO DE ROTULO

**MYCAMINE®
MICA FUNGINA SÓDICA
Polvo liofilizado para Inyectables
SOLO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Industria Japonesa

Venta Bajo receta

Uso hospitalario exclusivo

CONTENIDO: 1 frasco ampolla

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Frasco ampolla contiene:

Micafungina sódica.....50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 200 mg, ácido cítrico anhidro c.s.,
hidróxido de sodio c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Los frascos ampolla sin abrir de material liofilizado deben almacenarse a temperatura no mayor de 25 °C.

El producto reconstituido puede almacenarse en el frasco ampolla original por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

La infusión diluida debe estar protegida de la luz y puede almacenarse por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional 40 Km 155 entre Calle 7 y 8. Pocito, Provincia de San Juan.

MONTE VERDE S.A.
M.B. del C.P. N.º 14143
A. G. 22.539.726


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. N.º. 14143
DNI 22.539.726

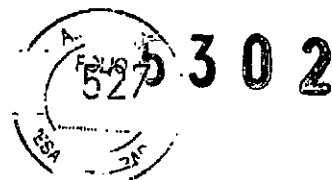


DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO POR: Astellas Pharma Tech. Co., Ltd., Takaoka,
Toyama 939-1118, Japón.


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen N-stancia
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MYCAMINE®
MICAFUNGINA SÓDICA 50 y 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectables
SOLO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR 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 solo a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

1. ¿QUÉ ES MICAFUNGINA Y PARA QUE SE UTILIZA?
2. ANTES DE USAR MICAFUNGINA
3. ¿CÓMO USAR MICAFUNGINA?
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE MICAFUNGINA
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. ¿QUÉ ES MICAFUNGINA Y PARA QUE SE UTILIZA?

Mycamine® está clasificado como medicamento antifúngico ya que se utiliza para tratar infecciones causadas por células fúngicas (hongos). Mycamine® se utiliza para tratar infecciones fúngicas causadas por células de hongos y levaduras llamadas *Candida*. Mycamine® es un fármaco efectivo para tratar las infecciones sistémicas (las que penetraron en el organismo). Interfiere en la producción de una parte de la pared celular del hongo. Para que el hongo continúe viviendo y creciendo, es necesaria una pared celular intacta. Mycamine® provoca defectos en la pared celular del hongo y, en consecuencia, éste no puede vivir ni crecer.

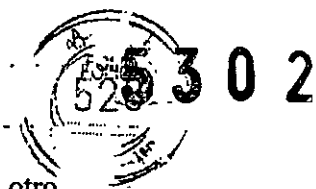
Su médico le ha prescrito Mycamine® en las siguientes situaciones:

- Tratamiento de pacientes con candidemia.
- Tratamiento de Candidiasis Aguda Diseminada.
- Tratamiento de Abscesos y Peritonitis por *Candida*.
- Tratamiento de Candidiasis Esofágica.
- Profilaxis de infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

2. ANTES DE USAR MICAFUNGINA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
ONI 22.539.728

MCN I
Ma. Dal Ch...
APODERADA



No use Mycamine® si es alérgico/a (hipersensible) a micafungina, a otro componente de Mycamine® o a otras sustancias del grupo equinocandinas.

Los efectos adversos de Mycamine® incluyen reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones anafilactoides como shock), efectos hematológicos (hemólisis intravascular aguda, anemia hemolítica y hemoglobinuria), efectos hepáticos (resultados anormales de la prueba de la función hepática, disfunción hepática, hepatitis o empeoramiento de la disfunción hepática) y efectos renales (incrementos en los niveles de BUN y creatinina, insuficiencia renal aguda).

Mycamine® debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si micafungina se secreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra Mycamine® a mujeres en período de lactancia.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin las instrucciones de un médico.

Informe a su médico si está tomando sirolimus, nifedipina o itraconazol en combinación con Mycamine® para que pueda controlar la toxicidad relacionada con sirolimus, nifedipina o itraconazol y reducir la dosis de estos medicamentos si es necesario.

Informe a su médico qué medicamentos toma.

No use medicamentos sin el conocimiento de su médico. Puede ser perjudicial para su salud.

3. ¿CÓMO USAR MICA FUNGINA?

La preparación y la aplicación del medicamento deben ser realizadas exclusivamente por un profesional de la salud experto y capaz. Se debe tener cuidado al reconstituir y diluir Mycamine®

No se debe mezclar o administrar Mycamine® por infusión en forma conjunta con otros medicamentos. Mycamine® ha demostrado precipitación cuando se mezcla directamente con otros medicamentos utilizados con frecuencia.

Siga las instrucciones de su médico en relación con el tiempo, las dosis y la duración del tratamiento. No suspenda el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

Este medicamento es para uso en hospitales. Su médico es responsable del control del esquema de administración.

Si tiene dudas, pida a su médico o farmacéutico que lo oriente.


4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Mycamine® puede provocar efectos adversos, si bien no todos los experimentan.

La seguridad de Mycamine® ha sido evaluada en ensayos clínicos. Los pacientes de estos ensayos estaban críticamente enfermos, presentaban una amplia gama de otras afecciones médicas y requerían una gran cantidad de otros medicamentos.

Mycamine® puede provocar los siguientes efectos adversos:

MONTE VERDE S.A.
Ma. Dol CP en el Establecimiento
APROBADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica 2
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Reacciones frecuentes (se producen en entre el 1% y el 10% de los pacientes que reciben este medicamento): Resultados anormales en los análisis de sangre (disminución de los glóbulos blancos [leucopenia; neutropenia]); disminución de los glóbulos rojos (anemia); disminución del potasio en sangre (hipocalcemia); disminución del magnesio en sangre (hipomagnesemia); disminución del calcio en sangre (hipocalcemia); dolor de cabeza; inflamación de la pared venosa en el lugar de inyección; náuseas (ganas de vomitar); vómitos; diarrea; dolor abdominal; pruebas anormales de la función hepática (aumento de la fosfatasa alcalina); aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la alanina aminotransferasa; aumento del pigmento biliar en la sangre (hiperbilirrubinemia); salpullido; fiebre; escalofríos.

Reacciones poco frecuentes (se producen en entre el 0,1% y el 1% de los pacientes que reciben este medicamento): Pruebas anormales en los análisis de sangre (disminución de las células sanguíneas [pancitopenia]); disminución de las plaquetas (trombocitopenia); aumentos en un cierto tipo de glóbulos blancos llamados eosinófilos; disminución de la albúmina en sangre (hipoalbuminemia); ataques de alergia (reacción anafiláctica/shock anafilactoide); hipersensibilidad; aumento de la sudoración; disminución del sodio en sangre (hiponatremia); aumento del potasio en sangre (hipercalemia); disminución de los fosfatos en sangre (hipofosfatemia); anorexia (trastorno de la alimentación); insomnio (dificultad para dormir); ansiedad; confusión; letargo (somnolencia); temblores; mareos; alteración del gusto; aumento de la frecuencia cardíaca; latidos más fuertes; latidos irregulares; presión sanguínea alta o baja; enrojecimiento de la piel; falta de aire; indigestión; constipación; insuficiencia hepática; aumento de las enzimas hepáticas (gama glutamil transferasa); ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos debido problemas hepáticos o sanguíneos); reducción de la bilis que llega al intestino (colestasis); agrandamiento del hígado; inflamación del hígado; erupción pruriginosa (urticaria); prurito; manchas rojas en la piel (eritema); pruebas anormales de la función renal (aumento de la creatinina sanguínea; aumento de la urea en sangre); empeoramiento de la insuficiencia renal; aumento en una enzima llamada lactato deshidrogenasa; coágulos en las venas en el lugar de aplicación; inflamación en el lugar de aplicación; dolor en el lugar de aplicación; acumulación de líquido en su organismo.

Reacciones raras (se producen en entre el 0,01% y el 0,1% de los pacientes que reciben este medicamento): anemia por destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica); destrucción de glóbulos rojos (hemólisis).

Reacciones desconocidas (la frecuencia no puede calcularse a partir de los datos disponibles): shock; daño a las células hepáticas; Insuficiencia hepática; problemas renales; insuficiencia renal aguda; coagulación intravascular diseminada; eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica.

Si cualquiera de los efectos adversos empeora o si observa un efecto adverso no incluido en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

Atención: Se trata de un nuevo medicamento y, si bien los ensayos han indicado eficacia y seguridad aceptables, por más que se indique y use correctamente, se pueden producir efectos adversos desconocidos y no deseados. En este caso, informe a su médico.

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Rodríguez
ADSP/AV

MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Su médico controla su respuesta y condición para determinar qué dosis de Mycamine® es necesaria. No obstante, si está preocupado/a porque piensa que recibió demasiada cantidad de Mycamine® hable con su médico u otro profesional de la salud de inmediato.

5. CONSERVACIÓN DE MICALFUNGINA

Los frascos ampolla sin abrir de material liofilizado deben almacenarse a temperatura no mayor de 25 °C.

El producto reconstituido puede almacenarse en el frasco ampolla original por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

La infusión diluida debe estar protegida de la luz y puede almacenarse por hasta 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C.

Mycamine® es un polvo blanco.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. En caso de que aún se encuentre dentro del período de validez y de que usted observe algún cambio en el aspecto, consulte al farmacéutico si puede utilizarlo.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Mycamine?

El principio activo es Micalfungina

Cada Frasco ampolla de 50 mg contiene:

50 mg de micalfungina sódica. Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio.

Cada Frasco ampolla de 100 mg contiene:

100 mg de micalfungina sódica. Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio.

- 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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

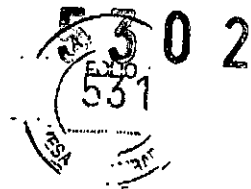
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Melandrea
ARCEBAPM

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726



PRESENTACIÓN:

Mycamine® es un polvo para solución para infusión y está disponible en:

Inyectable liofilizado 50 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

Inyectable liofilizado 100 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

Fecha de última revisión:/..../....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°


LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional 40 Km 155 entre Calle 7 y 8. Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO POR: Astellas Pharma Tech. Co., Ltd., Takaoka, Toyama 939-1118, Japón.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Manzur
PRODESA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018383-12-2

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5302, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por ASTELLAS PHARMA INC., representada por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MYCAMINE.

Nombre/s genérico/s: MICAFUNGINA SODICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECH. CO, LTD - PLANTA TAKAOKA (ELABORADOR A GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO). LABORATORIOS MONTE VERDE S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 30 TOIDESAKAE-MACHI, CIUDAD DE TAKAOKA, TOYAMA 939-1118, JAPON. RUTA NACIONAL Nº 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NACIONAL Nº 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se



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

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MYCAMINE.

Clasificación ATC: JO2AX05.

Indicación/es autorizada/s: EQUINOCANDINA INDICADA PARA: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDEMIA, CANDIDIASIS AGUDA DISEMINADA, PERITONITIS Y ABSCESOS POR CANDIDA. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDIASIS ESÓFAGICA. PROFILAXIS DE INFECCIONES POR CANDIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS.

Concentración/es: 50 mg de MICALFUNGINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: MICALFUNGINA SODICA 50 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S., LACTOSA MONOHIDRATO 200 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO PARA INYECTABLE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 36 meses.



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

Forma de conservación: LOS FRASCOS AMPOLLA SIN ABRIR DE MATERIAL LIOFILIZADO DEBEN ALMACENARSE A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. EL PRODUCTO RECONSTITUIDO PUEDE ALMACENARSE EN EL FRASCO AMPOLLA ORIGINAL POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. LA INFUSION DILUIDA DEBE ESTAR PROTEGIDA DE LA LUZ Y PUEDE ALMACENARSE POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: JAPON.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: JAPON - CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECH. CO, LTD - PLANTA TAKAOKA (ELABORADOR A GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO). LABORATORIOS MONTE VERDE S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 30 TOIDESAKAE-MACHI, CIUDAD DE TAKAOKA, TOYAMA 939-1118, JAPON. RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.



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

Nombre Comercial: MYCAMINE.

Clasificación ATC: JO2AX05.

Indicación/es autorizada/s: EQUINOCANDINA INDICADA PARA: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDEMIA, CANDIDIASIS AGUDA DISEMINADA, PERITONITIS Y ABSCESOS POR CANDIDA. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANDIDIASIS ESÓFAGICA. PROFILAXIS DE INFECCIONES POR CANDIDA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS.

Concentración/es: 100 mg de MICAFUNGINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MICAFUNGINA SODICA 100 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S., LACTOSA MONOHIDRATO 200 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO C.S.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO PARA INYECTABLE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: LOS FRASCOS AMPOLLA SIN ABRIR DE MATERIAL LIOFILIZADO DEBEN ALMACENARSE A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C. EL PRODUCTO RECONSTITUIDO PUEDE ALMACENARSE EN EL FRASCO AMPOLLA



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

ORIGINAL POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C. LA INFUSION DILUIDA DEBE ESTAR PROTEGIDA DE LA LUZ Y PUEDE ALMACENARSE POR HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: JAPON.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: JAPON - CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECH. CO, LTD - PLANTA TAKAOKA (ELABORADOR A GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO). LABORATORIOS MONTE VERDE S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 30 TOIDESAKAE-MACHI, CIUDAD DE TAKAOKA, TOYAMA 939-1118, JAPON. RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Se extiende a ASTELLAS PHARMA INC., representada por MONTE VERDE S.A. el Certificado N° **57239**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 22 AGO 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5302

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