



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-62854082-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2018-62854082-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DAMICOL / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / FLUCONAZOL 150 mg; aprobada por Certificado N° 48.457.

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

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

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DAMICOL / FLUCONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS / FLUCONAZOL 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-69287619-APN-DERM#ANMAT; e información

para el paciente obrante en el documento IF-2019-69289127-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.457, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2018-62854082-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.08.30 15:58:59 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.30 15:59:10 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO

### DAMICOL Fluconazol 150 mg Cápsulas-Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

#### FORMULA:

Cada cápsula de 150 mg. contiene:

Fluconazol	150 mg
Almidón de Maíz	45 mg
Estearato de magnesio	3,1 mg
Lauril sulfato de sodio	0,35 mg
Lactosa c.s.p	360 mg

#### ACCION TERAPEUTICA:

**DAMICOL** (fluconazol), es un antimicótico de uso sistémico, derivado triazólico.

#### INDICACIONES:

**DAMICOL** esta indicado en el tratamiento de:

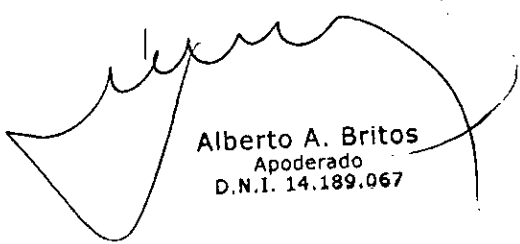
1. Candidiasis vaginal, aguda o recurrente.
2. Dermatomicosis incluyendo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicosis) e infecciones por Cándida.

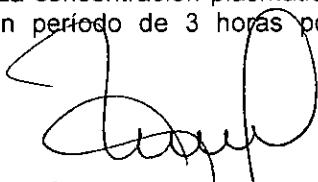
#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

*Mecanismo de acción:* El fluconazol es inhibidor altamente selectivo para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450.

**DAMICOL** administrado tanto oralmente como por vía intravenosa fue activo en una variedad de infecciones fúngicas en animales. Su actividad ha sido demostrada contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Candida* spp, incluyendo candidiasis sistémica en animales inmunocomprometidos por *Cryptococcus neoformans*, incluyendo infecciones intracraneales, por *Microsporium* spp, y por *Trichophyton* spp. **DAMICOL** también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones intracraneales, y por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos.

*Farmacocinética y metabolismo:* Fluconazol es bien absorbido después de la administración oral, la biodisponibilidad está por encima de 90%. Después de la administración intraperitoneal, la biodisponibilidad es de aproximadamente 87%. Se distribuye muy bien a través del cuerpo, con buena penetración a través de fluido cerebro espinal (entre 52 a 85% en pacientes con meningitis fúngica), ojos y fluido peritoneal. El  $volD = 0.7 - 1.0$  L/Kg. La unión a proteínas es baja alrededor de un 11%. El metabolismo es hepático. Cantidades menores al 10% se eliminan. La vida media en pacientes con función renal normal es de 30 horas (rango 20 a 50 horas), en el caso de disfunción renal, dependiendo del clearance de creatinina ( $< 20$  ml/minuto) es de 98 a 125 horas. En pacientes CAPD por administración intraperitoneal es de 72 a 85 horas. Algunos estudios indican que la vida media en el fluido cerebro espinal puede aumentar con respecto a la vida media en suero. El pico del tiempo de concentración plasmática después de la administración oral aparece entre 1 a 2 horas, luego de la administración intraperitoneal aproximadamente a las 7 horas. En el fluido cerebro espinal es de 4 a 8 horas después de una dosis oral diaria de 50 mg., de 4 a 12 horas después de una dosis oral diaria de 100 mg. y de aproximadamente 4 horas después de la administración intravenosa. El  $C_{m\acute{a}x}$ . en suero es de 4.5 a 8  $\mu g/ml$ . después de una dosis oral de 100 mg. El  $C_{m\acute{a}x}$ . en fluido cerebro espinal es de 2 a 2.3  $\mu g/ml$ . después de una dosis oral diaria de 50 mg. y de 3.4 a 6.2  $\mu g/ml$ . después de una dosis oral diaria de 100 mg. La eliminación primaria es renal, el 80% se excreta sin cambios en orina, el 11% de la dosis se excreta como metabolitos en orina, también se excreta sin cambios por heces. La concentración plasmática de Fluconazol se reduce de un 38 a un 50% después de un período de 3 horas por hemodiálisis.

  
Alberto A. Britos  
Apoderado  
D.N.I. 14.189.067

  
Farm. ANABELA MARTINEZ  
IF-2019-38749-DIRECCIÓN TÉCNICA #ANMAT  
INSTITUTO BIOLÓGICO  
ARGENTINO S.A.I.O.

## PROYECTO DE PROSPECTO

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria de **DAMICOL** debería estar basada en la naturaleza y seriedad de la infección fúngica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapia de dosis única.

La terapéutica para aquellos tipos de infecciones que requieren tratamiento con dosis múltiples debería ser continuada hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido: Un período inadecuado de tratamiento puede llevar a una recurrencia de la infección activa.

La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapia de dosis única. Debe administrarse 150 mg de **DAMICOL** como dosis oral única.

Para dermatomicosis, incluyendo *tinea pedis*, *corporis*, *cruris* e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es 150 mg una vez por semana o 50 mg una vez por día. La duración del tratamiento es normalmente de 2 a 4 semanas, pero la *tinea pedis* puede requerir hasta 6 semanas. Para la *pitiriasis* o *tinea versicolor* la dosis recomendada es de 50 mg/día durante 2 a 4 semanas.

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

**Ancianos:** Si no existen evidencias de insuficiencia renal, se deben adoptar las dosis normales recomendadas. Para pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 40 ml/min) el esquema de la dosis debe ajustarse como se describe a continuación:

Pacientes con insuficiencia renal: **DAMICOL** se excreta predominantemente por la orina como droga sin cambios. No es necesario ningún ajuste en las terapias con dosis única. En los tratamientos con dosis múltiples, en pacientes con insuficiencia renal, las dosis normales deben ser administradas en los días 1 y 2 del tratamiento, y luego los intervalos de las dosis deben modificarse de acuerdo con clearance de creatinina según la siguiente tabla:

Clearance de Creatinina (ml/min)	Intervalos de Dosis/Dosis Diaria
≥ 40	24 hs (régimen normal de dosis)
21-40	48 hs o mitad de la dosis diaria normal
10-20	72 hs o 1/3 de la dosis diaria normal
Pacientes recibiendo diálisis regularmente	Una dosis luego de cada sesión de diálisis

### CONTRAINDICACIONES

**DAMICOL** no debe ser usado en los pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a los componentes de la fórmula. Debe ser usado con cuidado en pacientes con hipersensibilidad a otros compuestos azólicos.

### ADVERTENCIAS

Fluconazol puede estar asociado con raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo casos fatales en pacientes con una condición médica seria. En los casos en que el Fluconazol ha sido asociado con hepatotoxicidad no puede observarse una relación entre la dosis total diaria, la duración de la terapia, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad usualmente puede ser reversible discontinuando la terapia. Pacientes que reciben terapia con Fluconazol y presentan test anormales de función hepática, deben ser monitoreados porque pueden desarrollar una lesión hepática más severa. Si el desarrollo de una enfermedad hepática es atribuible a Fluconazol, la terapia debe ser discontinuada. En raras ocasiones, se ha reportado anafilaxis. Es raro que durante el tratamiento con Fluconazol aparezcan desórdenes exfoliativos de piel. En pacientes con enfermedades serias (SIDA o cáncer) raramente estos desórdenes han resultado ser fatales. Los pacientes que han desarrollado rashes durante el tratamiento con fluconazol deben ser cuidadosamente monitoreados o si las lesiones progresan se debe suspender la terapia.

Riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis entre 400-800 mg/día.

Alberto A. Britos  
Apoderado  
D.N.I. 14.189.067

IF-2019-38751896-APN-DGA#ANMAT  
Farm. ANABELA MARTINEZ  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
INSTITUTO BIOLÓGICO  
ARGENTINO S.A.I.C.  
Página 10 de 33

## PROYECTO DE PROSPECTO

### PRECAUCIONES

En pacientes con disfunción renal puede recomendarse una reducción en la dosis o un incremento en el intervalo de la misma, requiriendo un monitoreo de las concentraciones de creatinina en suero y de urea en sangre. Debe ser usado con precaución en pacientes con problemas hepáticos, realizando monitoreos de los test de función hepática.

**Carcinogénesis, Tumorigénesis y Mutagénesis:** Estudios en ratas y ratones tratados con dosis orales mayores a las dosis humanas recomendadas no se evidenciaron signos potenciales de carcinogénesis. Ratas machos tratadas con dosis de 5 a 10 mg./Kg./día presentan un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares. Estudios citogenéticos in vivo e in vitro no evidencian mutaciones cromosómicas. Los test de mutagenicidad convencionales han resultado negativos.

**Uso en el embarazo:**

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

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

El Fluconazol en dosis estándar y tratamientos a corto plazo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario; mientras que el Fluconazol en altas dosis y/o en regímenes prolongados no debe usarse durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.

**Uso durante la lactancia:** DAMICOL se encuentra en la leche materna humana en concentraciones similares al plasma, y por lo tanto no se recomienda su uso en las madres en período de lactancia.

**Uso en pediatría:** La eficacia del fluconazol no ha sido establecida en niños. Un bajo número de pacientes entre 3 a 13 años han sido tratados en forma segura con dosis entre 3-6 mg/kg diario.

**Uso en geriatría:** No ha sido publicada información específica de su utilización en geriatría. De cualquier manera, en pacientes ancianos que probablemente presentan una disminución en la función renal puede requerirse un ajuste en la dosis.

**Interferencias con pruebas de laboratorio:** Pueden elevarse las concentraciones en suero de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y bilirrubina.

**Interacciones de la droga:** **Anticoagulantes tipo cumarínicos:** Puede incrementarse el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente Fluconazol y anticoagulantes; por lo cual se recomienda un cuidadoso monitoreo del tiempo de protrombina en pacientes que reciben dicha medicación en forma conjunta.

**Hipoglucemiantes orales:** El uso de Fluconazol con dichos hipoglucemiantes puede llevar a un episodio de significativa hipoglucemia, dado que incrementa la concentración en plasma y reduce el metabolismo de sulfonilúreas orales administradas concomitantemente (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando deban ser coadministradas a pacientes diabéticos, debe monitorearse la concentración de glucosa en sangre y la dosis de las sulfonilúrea debe ser ajustada.

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

**Fenitoína:** La administración concomitante puede incrementar los niveles de fenitoína a un grado clínicamente significativo. Si es necesario, administrar ambas drogas concomitantemente, deben ser monitoreados la dosis de fenitoína y ajustada para mantener los niveles terapéuticos.

Alberto A. Britos  
Apoderado  
D.N.I. 14.189.067

IF-2019-38751396-ANUNCIO#ANMAT

Farm. ANABELA MARTINEZ  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
INSTITUTO BIOLÓGICO  
ARGENTINO S.A.I.C.

## PROYECTO DE PROSPECTO

*Anticonceptivos orales:* Dos estudios farmacocinéticos con un anticonceptivo oral combinado han sido llevados a cabo con dosis múltiples de fluconazol. No hubo ningún efecto relevante en el nivel hormonal en el estudio con fluconazol 50 mg mientras que con una dosis de 200 mg diarios, las áreas bajo la curva de etinil estradiol y levonorgestrel aumentaron. Por lo tanto, fluconazol en dosis múltiples en estas dosis es improbable que produzca algún efecto en la eficacia del anticonceptivo oral combinado.

*Rifampicina:* La administración concomitante aumenta el metabolismo del fluconazol. Dependiendo de las circunstancias clínicas, se puede considerar un aumento en la dosis de fluconazol cuando se administra con rifampicina.

*Ciclosporina:* El fluconazol incrementa significativamente los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con o sin disfunción renal. Debe monitorearse cuidadosamente

la concentración de creatinina en suero y la de ciclosporina cuando el uso de ambas drogas sea recomendado.

*Teofilina:* El fluconazol incrementa la concentración de Teofilina en suero. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de dicha concentración en pacientes que reciben ambas drogas.

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

### REACCIONES ADVERSAS

La totalidad de los efectos adversos reportados más frecuentemente son en pacientes infectados con HIV (21%) que en aquellos que reciben Fluconazol y que no están infectados (13%). De cualquier manera, en estos estudios, los pacientes reciben otra medicación de conocida hepatotoxicidad o que están asociadas a desórdenes exfoliativos de la piel, por lo cual, hacer una directa asociación causal con Fluconazol es dificultoso.

*Las siguientes indicaciones requieren atención médica:*

Incidencias raras:

-Desórdenes exfoliativos de piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (piel y membrana mucosa, ampollada, peladas, enrojecida)

-Hepatotoxicidad (orina ámbar oscura, ojos y piel amarilla, dolor abdominal, especialmente sobre el lado derecho debajo de las costillas, anorexia).

-Trombocitopenia (poco común sangrante o hiriente).

*Las siguientes indicaciones necesitan atención médica solamente si continúan o son molestas:*

Incidencias menos molestas:

-Disturbios gastrointestinales (disconformidad abdominal, diarrea, náuseas y vómitos).

-Dolor de cabeza.

**DAMICOL** es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes asociados con **DAMICOL** están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos incluyen: náuseas, dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Después de los síntomas gastrointestinales el efecto adverso más comúnmente observado es el rash. En algunos pacientes, particularmente aquellos con severas enfermedades subyacentes como SIDA o cáncer, aparecieron cambios de las funciones renales y en las pruebas de laboratorio se observaron anomalías hepáticas durante el tratamiento con **DAMICOL** y agentes comparativos, pero su significado clínico y relación con el tratamiento es incierta. Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas con muchas drogas. Un número pequeño de pacientes con SIDA ha desarrollado tales reacciones cuando recibieron **DAMICOL** concomitantemente con otros agentes conocidos por provocar exfoliación cutánea. Si se desarrollara rash cutáneo en un paciente tratado por una infección fúngica superficial que es considerado atribuible a **DAMICOL**, debe evitarse toda terapéutica posterior con este agente. En pacientes con infecciones fúngicas invasivas/sistémicas que desarrollen rash cutáneo, deben ser monitoreados muy de cerca y discontinuar la terapia con **DAMICOL** si aparecen lesiones ampollasas o si se desarrolla un eritema multiforme.

En raras ocasiones, se ha reportado anafilaxia. En raros casos se han informado leucopenia y trombocitopenia, aunque la relación con el fluconazol no ha sido bien establecida.

Alberto A. Britos  
Apoderado  
D.N.I. 14.189.067

IF-2019-38751296-ARNDGA#ANMAT  
Farm. ANABELA MARTINEZ  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
INSTITUTO BIOLÓGICO  
ARGENTINO S.A.I.C.

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **SOBREDOSIS**

Ante una sobredosis, puede ser necesario el tratamiento sintomático (con medidas de apoyo y lavaje gástrico si corresponde). **DAMICOL** es excretado principalmente en la orina, una diuresis forzada probablemente provocaría un incremento del promedio de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles en plasma en aproximadamente un 50%.

No obstante esto, en caso de sobredosis, concurrir al centro de intoxicaciones más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

### **PRESENTACIONES:**

DAMICOL Cápsulas 150 mg.: Caja conteniendo 1, 2 y 4 cápsulas. Envases hospitalarios conteniendo 10, 50 y 100 cápsulas.

### **CONSERVACION:**

Conserve este medicamento por debajo de los 30°C, preferentemente entre 15 y 30°C.

Utilizar este medicamento antes de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.457

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

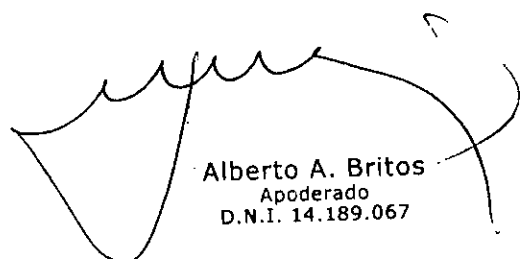
Última revisión: Diciembre 2018

### **INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**

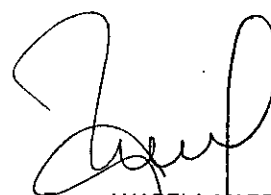
Dirección y Administración: Pte. José Evaristo Urriburu 153

(C1027AAC) Ciudad Aut. De Buenos Aires. República Argentina Tel: (+54 11) 4953-7215 / 7216 / 7217

Laboratorio: Calle 606 Dr. Dessy 351- (B1867DWE) - Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires. República Argentina



Alberto A. Britos  
Apoderado  
D.N.I. 14.189.067



Farm. ANABELA MARTINEZ  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
INSTITUTO BIOLÓGICO  
ARGENTINO S.A.I.C.  
IF-2019-38759396-APN-DGA#ANMAT



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-62854082 PROSP

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.02 12:06:58 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.02 12:06:58 -0300'