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

DISPOSICIÓN Nº 0 7 6 8

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018649-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DAKTARIN / MICONAZOL forma farmacéutica y concentración: Gel oral, Miconazol 20mg autorizado por el Certificado Nº 34.340.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 61 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

DISPOSICIÓN N° 0 7 6 8

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

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 37 para la Especialidad Medicinal denominada DAKTARIN / MICONAZOL forma farmacéutica y concentración: Gel oral, Miconazol 20mg propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 34.340 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-018649-10-9

DISPOSICION Nº 0 7 6 8

gg

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

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

DAKTARIN® GEL ORAL
MICONAZOL

Venta bajo receta

Industria Brasileña

FORMULA:
Cada gramo contiene: Miconazol 20 mg. Excipientes: Almidón pre-gelatinizado, Sacarina sódica, Polisorbato 20, Agua purificada, Sabor naranja, Sabor cacao, Alcohol, Glicerina c.s.p. 1 g.

ACCION TERAPEUTICA:
Antimicótico de amplio espectro.

INDICACIONES:
DAKTARIN® Gel Oral se recomienda en el tratamiento curativo y profiláctico de candidiasis de la cavidad orofaríngea y del tracto gastrointestinal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
DAKTARIN® Gel Oral contiene Miconazol, agente antimicótico y bactericida de amplio espectro.

Farmacodinamia:

Miconazol posee actividad antifúngica contra dermatofitos y levaduras comunes. así como también actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, Streptococcus spp., incluyendo Strep. pneumoniae y Group A, B, C and G streptococci, Bacteroides spp., Mobiluncus spp. y Gardnerella vaginalis.* Su actividad se basa en la inhibición de la síntesis de ergosterol del hongo y en el cambio en la composición de los componentes lipídicos de la membrana, dando por resultado la necrosis de la célula micótica.

Farmacocinética:

Absorción:
Miconazol es sistémicamente absorbido después de la administración como gel oral. La administración de una dosis de 60 mg de Miconazol como gel oral produce concentraciones plasmáticas máximas de 31 a 49 ng/mL, ocurriendo aproximadamente dos horas después de la dosis.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

Distribución:

El Miconazol absorbido se une a las proteínas plasmáticas (88,2%), principalmente a la albúmina sérica y glóbulos rojos (10,6%).

Metabolismo y excreción:

La porción absorbida de Miconazol es ampliamente metabolizada; menos del 1% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. La vida media terminal de Miconazol plasmático es de 20 a 25 horas en la mayoría de los pacientes. La vida media de eliminación de Miconazol es similar en los pacientes con deterioro renal. Las concentraciones plasmáticas de Miconazol se reducen moderadamente (alrededor del 50%) durante la hemodiálisis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

El gel (cuya concentración es 24.7 mg Miconazol/ ml gel) debe ser dosificado con algún tipo de recipiente medidor (por ejemplo un vasito medidor o jeringa descartable apropiada)

Lactantes de 6 a 24 meses: 1.25 mL del gel (31 mg de Miconazol), aplicado cuatro veces al día. Cada dosis debe dividirse en porciones más pequeñas y el gel debe aplicarse en la(s) área(s) afectada(s). El gel no debe tragarse inmediatamente sino que debe mantenerse en la boca el mayor tiempo posible.

Adultos y niños de 2 años de edad y mayores: 2,5mL del gel (62 mg de Miconazol), aplicado cuatro veces al día. El gel no debe tragarse inmediatamente sino que debe mantenerse en la boca el mayor tiempo posible.
El tratamiento debe continuarse por lo menos una semana después de que los síntomas hayan desaparecido.
Para la candidiasis oral, las prótesis dentales deben removerse durante la noche y se deben cepillar con el gel.

El gel puede ser usado por lactantes (≥ 6 meses de edad), niños y adultos que tienen dificultad para tragar comprimidos. La dosificación es de 20 mg por kilo de peso corporal por día, administrada en 4 dosis divididas. La dosis diaria no debe exceder los 250 mg (10 mL del Gel Oral) cuatro veces al día.
El tratamiento debe continuarse por lo menos una semana después de que los síntomas hayan desaparecido.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

DAKTARIN Gel Oral están contraindicados en las siguientes situaciones:

- En lactantes menores a los 6 meses de edad o en aquellos cuyo reflejo de deglución no está todavía lo suficientemente desarrollado.
- Co-administración de las siguientes drogas que están sujetas al metabolismo por CYP3A4: (Ver sección Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción)
  - Sustratos que se conocen que prolongan el intervalo QT por ejemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, halofantrina, mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina
  - Alcaloides ergotaminicos
  - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina y lovastatina
  - Triazolam y midazolam oral.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Si se prevee la administración concomitante de DAKTARIN® Gel Oral y anticoagulantes, el efecto anticoagulante deberá ser cuidadosamente controlado y titulado.
Se aconseja controlar los niveles de miconazol y fenitoína, cuando se administran concomitantemente.
Se aconseja precaución, particularmente en bebés y niños para asegurarse que el gel no obstruya la garganta. Por lo tanto, el gel no debería administrarse profundamente en la boca y la dosis total a administrar debería dividirse en pequeñas partes. Observar al paciente por una posible sofocación.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES / OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Cuando se use cualquier medicación concomitante, la indicación correspondiente debe consultarse para la información sobre la vía del metabolismo. Miconazol puede inhibir el metabolismo de las drogas metabolizadas por los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP2C9 .Esto puede causar un aumento y/ o prolongación de sus efectos, incluyendo efectos adversos.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Miconazol oral esta contraindicado con la co-administración de las siguientes drogas que están sujetas al metabolismo por CYP3A4 (ver Sección Contraindicaciones):

- Sustratos que se conocen que prolongan el intervalo QT por ejemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, halofantrina, mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina
- Alcaloides ergotaminicos
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina y lovastatina
- Triazolam y midazolam oral.

Cuando se co-administran con Miconazol oral, las siguientes drogas deben usarse con precaución debido al posible aumento o prolongación del resultado terapéutico y/ o efectos adversos. Si fuera necesario, su dosificación debe reducirse y, cuando corresponda, se deben controlar los niveles plasmáticos:

- Drogas sujetas al metabolismo por CYP2C9 (ver Precauciones y Advertencias):
  - Anticoagulantes orales tal como warfarina
  - Hipoglucemiantes orales tales como sulfonilureas
  - Fenitoína
- Otras drogas sujetas al metabolismo por CYP3A4:
  - Inhibidores de proteasas del VIH tales como saquinavir
  - Ciertos agentes antineoplásicos tales como vinca alcaloides, busulfan y docetaxel
  - Ciertos bloqueadores del canal de calcio tales como dihidropiridinas y verapamil
  - Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina)
  - Otros: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamacepina, cilostasol, disopiramida, ebastina, metilprednisolona, midazolam IV, reboxetina, rifabutina, sildenafil, y trimetrexato.

***EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS*:**

DAKTARIN® Gel Oral no afecta el alerta mental ni la capacidad de conducir automóviles.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Si bien no existe evidencia que DAKTARIN® Gel Oral sea embriotóxico o teratogénico en animales, se deberán valorar los riesgos potenciales frente a los posibles beneficios al prescribir este fármaco durante el embarazo.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

No existen datos disponibles sobre la excreción de DAKTARIN® Gel Oral por la leche materna; por lo tanto, se deberá tener precaución al prescribir DAKTARIN® Gel Oral a mujeres que se encuentren dando de lactar.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos Clínicos

En un ensayo abierto, con control de activo y randomizado de 47 pacientes pediátricos de 0-10,7 años de edad con candidiasis oral debido a diversas condiciones predisponentes, la eficacia y seguridad del gel de Miconazol se compararon con la suspensión de nistatina. Las reacciones adversas de la droga informadas por ≥ 1% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento se presentan en la Tabla 1.

Los pacientes fueron examinados diariamente y el tratamiento se continuó por 3 días después de que los síntomas habían desaparecido.

Datos de Ensayos Clínicos

La seguridad de DAKTARIN® Gel Oral fue evaluado en 88 pacientes adultos con candidiasis o micosis oral, quienes participaron de un ensayo clínico doble ciego, con control de activo, randomizado y tres ensayos clínicos abiertos. Estos pacientes tomaron al menos una dosis de Gel Oral DAKTARIN® que proporcionó datos de seguridad.

Las reacciones adversas a las drogas (ADRs) reportadas en pacientes adultos tratados con DAKTARIN® Gel Oral en los cuatro ensayos clínicos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Reacciones Adversas a las Drogas Reportadas en Pacientes Adultos en Cuatro Ensayos Clínicos de DAKTARIN® Gel Oral

Sistema/Clase de Organo Término Preferido	DAKTARIN Oral Gel % (N=88)
Trastornos del Sistema Nervioso	
Disgeusia	1.1

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Trastornos Gastrointestinales	
Boca Seca	2.3
Náuseas	4.5
Malestar Oral	3.4
Vómitos	1.1
Trastornos Generales y Condiciones del sitio de Administración	
Alteración del Gusto	4.5

La seguridad de DAKTARIN® Gel Oral fue evaluada en 23 pacientes pediátricos con candidiasis oral, quienes participaron en un ensayo clínico abierto, con control de activo, randomizado, con edades de entre 1 mes a 10,7 años. Estos pacientes tomaron al menos una dosis de DAKTARIN® Gel Oral que proporcionó datos de seguridad.

Las reacciones adversas a las drogas (ADRs) reportadas en pacientes pediátricos tratados con DAKTARIN® Gel Oral en el ensayo clínico son presentadas en la tabla 2. Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por ≥1% de los Pacientes en Cualquier Grupo de Tratamiento en un Ensayo Clínico Abierto, con Control de Activo, Randomizado de DAKTARIN® Gel Oral

Sistema/ Clase Orgánica Reacción Adversa de la Droga Termino Preferido	DAKTARIN Gel Oral (n=23) %	Suspensión de nistatina (n=24) %
Reacciones adversas totales	34.8	8.3
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	3 (13%)	1 (4.3%)
Regurgitación de alimentos	2 (8.7%)	1 (4.3%)
Vómitos	3 (13%)	--

Nota: El guión indica que la reacción adversa no fue informada por pacientes de este grupo de tratamiento especificado.

Experiencia posterior a la comercialización

Las Reacciones Adversas de la Droga se identificaron por primera vez durante la experiencia posterior a la comercialización con DAKTARIN® y están incluidas en las tablas 3 y 4, en cada tabla las frecuencias son aportadas de acuerdo a los informes espontáneos durante la experiencia mundial posterior a la comercialización con DAKTARIN que cumplen con los criterios umbrales se

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 11414

incluyen en la Tabla 2. Las reacciones adversas de la droga fueron clasificadas por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy Común	≥1/10
Común	≥1/100 y < 1/10
No común	≥1/1.000 y <1/100
Poco frecuente	≥1/10.000 y <1/1,000
Muy poco frecuente	<1/10.000, incluyendo informes aislados

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

En tabla 3, Las reacciones Adversas a La Droga (ADRs), son presentadas por categorías de frecuencia basadas en tasas de notificación espontáneas. La categoria de frecuencia "no se conoce" es utilizada para cuando la estimación por la tasa de incidencia no es válida, y esta pueda ser derivada de los ensayos clínicos. Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan los porcentajes de informes de reacciones adversas de la droga de informes espontáneos y no representan cálculos más precisos de la incidencia que podría obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos. Tabla 3. Reacciones adversas a las drogas (ADRs) identificadas durante la experiencia post comercialización con DAKTARIN® por categorías de frecuencias estimada para tasas de reportes espontaneos Informes Posteriores a la Comercialización de Reacciones Adversas de la Droga

Trastornos del sistema immune	
Muy poco frecuente	Reacción Anafiláctica, Angioedema, Hipersensibilidad Condiciones alérgicas, incluyendo edema angioneurótico y reacciones anafilácticas.
Trastornos Respiratorios, Toráxicos y Mediastinales	
Muy poco frecuente	Ahogo (ver Sección Contraindicaciones)
Trastornos del sistema Gastrointestinales	
Muy poco frecuente	Náuseas, vómitos y Diarrea, Estomatitis y Decoloración de la Lengua.
Trastornos Hepatobiliares	
Muy poco frecuente	Hepatitis
Trastornos en Piel y sistema Tejido Subcutáneo	
Muy *poco frecuente*	Síndrome de Lyell (Necrosis Epidérmica Toxica), síndrome de Stevens Johnson , Urticaria, Rash

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (011) 4962-6666 ó 4962-2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

Síntomas: En general Miconazol no es altamente tóxico. En caso de sobredosis accidental, pueden aparecer vómitos y diarrea.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Tratamiento: El tratamiento es sintomático y de soporte. No existe antídoto específico.

PRESENTACIONES:
DAKTARIN® Gel Oral se presenta en tubos conteniendo 40 g de gel.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperaturas entre 15° y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 34.340
Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

Elaborado bajo licencia de JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., Beerse, Bélgica.
por JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.
Rod. Presidente Dutra, km 154, São José dos
Campos, SP, Brasil. CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA
Mendoza 1259 –1428- Buenos Aires, Argentina

Fecha de última revisión: --/--/----

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 11414