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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 1932

BUENOS AIRES, 27 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018156-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DAMICOL / FLUCONAZOL Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FLUCONAZOL 150 mg; aprobada por Certificado Nº 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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 93 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DAMICOL / FLUCONAZOL Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FLUCONAZOL 150 mg, aprobada por Certificado Nº 48.457 y Disposición Nº 232/00, propiedad de la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 78 a 92.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 232/00 los prospectos autorizados por las fojas 78 a 82, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.457 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018156-13-0

DISPOSICIÓN Nº 1932

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1932..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.457 y de acuerdo a lo solicitado por la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: DAMICOL / FLUCONAZOL Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FLUCONAZOL 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 232/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001512-99-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 232/00.-	Prospectos de fs. 78 a 92, corresponde desglosar de fs. 78 a 82.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO S.A.I.C., Titular del

Certificado de Autorización Nº 48.457 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....27 MAR 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-018156-13-0

DISPOSICIÓN Nº **1932**

Js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

1932

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

DAMICOL
Fluconazol 150 mg
Cápsulas

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 deinfecciones 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 Microsporum 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 clearence 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 Cmáx. en suero es de 4.5 a 8 µg/ml. después de una dosis oral de 100 mg. El Cmáx. en fluido cerebro espinal es de 2 a 2.3 µg/ml. después de una dosis oral diaria de 50 mg. y de 3.4 a 6.2 µg/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.

Dra. PATRICIA LÓPEZ BISCAYART
PRESIDENTE

Farm. MARIA VERONICA BUSSY
CO-DIRECCION TECNICA
INSTITUTO BIOLOGICO
ARGENTINO S.A.I.C.

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

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 hepatoxicidad no puede observarse una relación entre la dosis total diaria, la duración de la terapia, el sexo o la edad del paciente. La hepatoxicidad 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.

Dra. PATRICIA LÓPEZ BISCAYART
PRESIDENTE

Farm. MARÍA VERÓNICA BOUCHY
CO-DIRECCION TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.

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

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, Tumorogénesis 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: No han sido realizados estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, su uso en el embarazo debe ser evitado, excepto en pacientes con infecciones fúngicas severas o que potencialmente amenacen la vida, en las cuales puede ser utilizado si el beneficio esperado prepondera sobre el posible riesgo para el feto.

Uso durante la lactancia: **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 aminotranferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotranferasa 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.

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 transplante renal con o sin disfunción renal. Debe monitorearse cuidadosamente

Dra. PATRICIA LÓPEZ BISCAYART
PRESIDENTE

Farm. MARÍA VERÓNICA BUSSY
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.

A.N.M.A.T. FOLIO Nº DE ENTRADA

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 desórdene 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-Jonhson (piel y membrana mucosa, ampollada, peladas, enrojecida)
-Hepatoxicidad (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 anormalidades 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 ampollosas 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.

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.

Dra. [illegible] BIOCAVART
PRESIDENTE

Farm. MARIA VERONICA
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.

A.N.M.A.T. FOLIO 61 MESA DE ENTRADAS

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: Junio 2009

INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO S.A.I.C.
Dirección y Administración: Pte. José Evaristo Uriburu 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

Dra. PATRICIA LÓPEZ BISCAYART
PRESIDENTE

Farm. MARÍA VERÓNICA BUSSY
CO-DIRECCIÓN TECNICA
INSTITUTO BIOLÓGICO
ARGENTINO S.A.I.C.