



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº 6892

BUENOS AIRES, 22 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017334-07-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTENK S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto MICOTENK / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100 mg, autorizado por el Certificado N° 41.123.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 186 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Handwritten signature or initials in the bottom left corner.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6 8 9 2**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 154 a 171, desglosando de fojas 154 a 159, para la Especialidad Medicinal denominada MICOTENK / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100 mg, propiedad de la firma BIOTENK S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 41.123 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

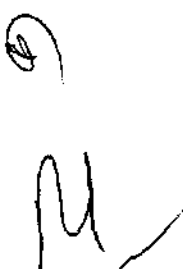
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-017334-07-3

DISPOSICIÓN Nº **6 8 9 2**

nc


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





Micotenk
Itraconazol
Comprimidos
Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula: Cada comprimido de 100 mg contiene: Itraconazol 100 mg, excipientes autorizados: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona K30, amarillo tartrazina L. A., rojo punzó 4 R L. A., almidón pregelatinizado, lactosa, almidón glicolato sódico, c. s.

Acción terapéutica: antimicótico oral de amplio espectro.

Indicaciones: *Micotenk* se indica en el tratamiento de las siguientes patologías:

Ginecología: candidiasis vulvovaginal.

Dermatología / oftalmología: pitiriasis versicolor, dermatomicosis, queratitis micótica y candidiasis oral.

Onicomiasis, causadas por dermatofitos y / o levaduras.

Micosis sistémicas: se encuentra indicado en las siguientes infecciones sistémicas cuando la terapia anti-fúngica de primera línea ha fracasado o se considera inapropiada: aspergilosis y candidiasis sistémica, criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica), histoplasmosis, (extrameníngea) esporotricosis, paracoccidiodomicosis, blastomicosis y cromomicosis.

Características farmacológicas / propiedades

Propiedades farmacodinámicas: itraconazol es un derivado triazólico, es activo contra infecciones causadas por dermatofitos (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidemophyton floccosum*), levaduras (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* y muchas otras levaduras y hongos.

Estudios *in vitro* han demostrado que itraconazol altera la síntesis de ergosterol en la célula micótica.

El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo. La alteración de la síntesis de ergosterol resulta finalmente en un efecto antimicótico.

Propiedades farmacocinéticas: la biodisponibilidad oral de itraconazol es máxima cuando los comprimidos se administran inmediatamente después de una comida principal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 3 a 4 horas después de una dosis oral. La eliminación del plasma es bifásica con una vida media terminal de 1 a 1,5 días. Durante la administración crónica, los niveles estables se alcanzan después de 1 a 2 semanas. Las concentraciones plasmáticas estables de itraconazol 3-4 horas después de su administración son de 0,4 µg / ml (100 mg 1 vez por día), 1,1 µg / ml (200 mg 1 vez por día) y 2,0 µg / ml (200 mg 2 veces por día).

La unión a proteínas plasmáticas es del 99,8 %. Las concentraciones de itraconazol en sangre entera son el 60 % de las plasmáticas. La captación en tejidos queratinizados, especialmente piel, es hasta 4 veces más alta que en plasma, y la eliminación de itraconazol se relaciona con la regeneración epidérmica. En contraste con los niveles plasmáticos que no se pueden detectar dentro de los 7 días de interrumpido el tratamiento, los niveles terapéuticos en la piel persisten por 2 a 4 semanas después de la interrupción de un tratamiento de 4 semanas de duración. Se han detectado niveles de itraconazol en uña queratinizada tan pronto como 1 semana después de comenzado el tratamiento y persisten durante por lo menos 6 meses después de finalizado un tratamiento de 3 meses de duración. Itraconazol también está presente en el sebo y en menor grado en la transpiración.

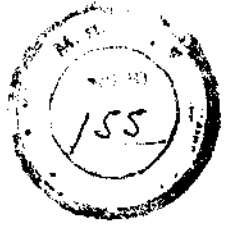
Itraconazol también se distribuye extensamente en los tejidos propensos a la infección micótica.

Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo demostraron ser 2 a 3 veces más altas que las correspondientes concentraciones plasmáticas.

Silvia G. Balanzan
Farm. Silvia G. Balanzan
Dirección Técnica M.N. 9258
BIOTENK S.A.

M
2

5892



Los niveles terapéuticos en el tejido vaginal se mantienen por 2 días más después de la interrupción de un tratamiento de 3 días con 200 mg diarios, y por otros 3 días después de la interrupción de un tratamiento de 1 día de duración con 200 mg 2 veces por día. Por lo tanto, es suficiente el tratamiento de un solo día.

Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Uno de los metabolitos es hidroxí-itraconazol, el cual tiene una actividad antimicótica in Vitro comparable a la del itraconazol. Los niveles antimicóticos medidos por bio-ensayo fueron de aproximadamente 3 veces los del itraconazol medidos por cromatografía líquida de alta resolución.

La excreción fecal de la droga varía entre 3-18% de la dosis. Alrededor de un 35% de la dosis se excreta como metabolitos por orina durante 1 semana.

Datos de seguridad pre-clínicos: sin particularidades.

Posología y forma de administración Adultos. Para una óptima absorción, es esencial administrar **Micotenk** inmediatamente después de una comida principal. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

Indicación	Dosis	Duración
Ginecología		
*Candidiasis vulvovaginal	200 mg/2 veces/día	1 día
Dermatología/ofalmología		
*Pitiriasis versicolor	200 mg/día	5-7 días
*Dermatocosis	200 mg/día	7 días
Tinea cruris y corporis	6-100 mg/día	15 días

Áreas altamente queratinizadas como tinea pedis plantar y tinea manus palmar requieren un tratamiento con una dosis de 200 mg dos veces por día durante 7 días, ó una dosis de 100 mg diarios durante 30 días.

Indicación	Dosis	Duración
*Candidiasis oral	100 mg/día	15 días

En algunos pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo: neutropénicos, pacientes con SIDA o trasplantados, la biodisponibilidad oral de itraconazol puede disminuir. Por lo tanto, puede ser necesario duplicar la dosis.

Indicación	Dosis	Duración
*Queratitis micótica	200 mg/día	21 días

***Onicomiasis:** tratamiento de pulsos (ver tabla): un tratamiento de pulsos consiste en la administración de 2 comprimidos recubiertos 2 veces por día (200 mg / 2 veces por día) durante una semana. Se recomiendan dos tratamientos de pulso para infecciones en uñas de los dedos de las manos, y tres (3) tratamientos de pulso para infecciones en uñas de los dedos de los pies. Los tratamientos de pulso se separan siempre por intervalos libres de 3 semanas. La respuesta clínica será evidente mientras la uña crece, aún después de la finalización del tratamiento.

Silvia G. Balmain
 Farm. Silvia G. Balmain
 Dirección Técnica M.N. 9258
 BIOTENK S.A.

m
2

6892



Ubicación de la Onicomiasis	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8	Sem. 9
Uñas de pie con o sin compromiso de las uñas de las manos	Pulso 1	Semanas libres de toma de Micotenk			Pulso 2	Semanas libres de toma de Micotenk			Pulso 3
Uñas de las manos exclusivamente	Pulso 1	Semanas libres de toma de Micotenk			Pulso 2				

ó tratamiento continuo de 2 comprimidos recubiertos diarios (200 mg/1 vez/ día) durante 3 meses.

La eliminación de itraconazol de la piel y de las uñas es más lenta que en plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de la interrupción de estos cursos de tratamiento para infecciones de piel y 6 a 9 meses después de la interrupción del tratamiento para infecciones del tratamiento para infecciones de uñas.

Indicación	Dosis	Duración media	Comentarios
Aspergiosis	200 mg/día	2-3 meses	En caso de aspergiosis invasiva o diseminada se recomienda aumentar la dosis a 2 comp. 2 veces/día.
Candidiasis	100-200 mg/día	3 meses-7 meses	
Candidiasis de la piel y de las uñas	100 mg/día		
Candidiasis onicomicosis	200 mg 2 veces por día		
Histoplasmosis	200 mg/día 200 mg (2 x día)	8 meses	
Leishmaniasis	100 mg/día	3 meses	
Paracoccidioidomicosis	100 mg/día	5 meses	
Coccidioidomicosis	100-200 mg/día	6 meses	
Blastosporosis	100 mg/día 200 mg (2 x día)	6 meses	

Contraindicaciones

Micotenk se contraindica en pacientes que presentan hipersensibilidad conocida a la droga o a alguno de sus excipientes.

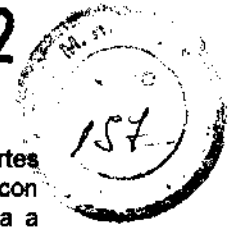
Se encuentra contraindicado su empleo durante el embarazo.

Terfenadina, astemizol, mizolastine, cisapride, dofetilide, quinidina, pimozina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizadas a través de CYP3A4, tales como simvastatin y lovastatin, triazolam y midazolam oral están contraindicadas con **Micotenk**.

Precauciones y advertencias. Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deberían tomar adecuadas medidas anticonceptivas mientras se encuentren tratadas con **Micotenk** hasta el ciclo menstrual que siga después de finalizado el tratamiento con **Micotenk**. En un estudio en voluntarios sanos con **Micotenk** administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la misma desapareció antes de la siguiente infusión. Aún no se conoce el significado clínico de estos hallazgos respecto a las formulaciones orales.

Silvia G. Balanian
 Farm. Silvia G. Balanian
 Dirección Técnica M.N. 9259
 BIOTENK S.A.

al
2



Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. **Micotenk** no debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen ampliamente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio / riesgo debería considerar factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico y los factores de riesgo individuales para insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca tal como enfermedad isquémica y valvular; enfermedad pulmonar significativa tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se debería informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se los debería tratar con precaución y monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; si tales signos o síntomas aparecieran durante el tratamiento, se debería discontinuar la administración de **Micotenk**.

Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de itraconazol; itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto se debería tener precaución al administrar itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio.

Micotenk posee potencial para producir interacciones medicamentosas de importancia clínica (véase "Interacciones").

Acidez gástrica disminuida: la absorción de itraconazol se ve afectada cuando la acidez gástrica disminuye. Los pacientes que se encuentren recibiendo medicinas para neutralizar el ácido gástrico (e.j.: hidróxido de aluminio) deberían tomar estas medicaciones por lo menos 2 horas después de la toma de **Micotenk**. A aquellos pacientes con aclorhidria como ciertos pacientes con SIDA y pacientes bajo tratamiento con supresores de la secreción gástrica (por ejemplo antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones), se les debe aconsejar que tomen **Micotenk** con una bebida cola.

Uso en Pediatría: dado que la información clínica respecto al uso de itraconazol en pacientes pediátricos es limitada, **Micotenk** no debería ser empleado en estos pacientes a menos que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.

Se aconseja controlar la función hepática en aquellos pacientes a quienes se les administre tratamiento continuo durante más de un mes y rápidamente en aquellos pacientes que desarrollen síntomas sugestivos de hepatitis, tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. Si estos fueran anormales, se debería interrumpir el tratamiento.

En pacientes que presenten aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o que tengan antecedentes de toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento no debería iniciarse a menos que los beneficios esperados superen los riesgos de lesión hepática. En dichos casos es necesario el control de enzimas hepáticas.

Lesión hepática: itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. La vida media terminal de itraconazol en pacientes cirróticos se prolonga levemente. En pacientes cirróticos la biodisponibilidad oral está disminuida. En estos casos se debe considerar un ajuste de dosis.

Lesión renal: la biodisponibilidad oral de itraconazol puede ser más baja en pacientes con insuficiencia renal. Un ajuste de dosis debería ser considerado.

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a **Micotenk**, el tratamiento debería interrumpirse.

No hay información sobre hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros antimicóticos azólicos. Se deberá tener precaución al prescribir **Micotenk** a pacientes con hipersensibilidad a otros azólicos.

Interacciones

1- Drogas que afectan el metabolismo de itraconazol: se han realizado estudios de interacción con rifampicina, rifabutina y fenitoína. Dado que se observó una disminución marcada en la biodisponibilidad de itraconazol e hidroxí-itraconazol de manera tal que podría disminuir su eficacia clínica, no se recomienda la administración concomitante de itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos. No se dispone de estudios de interacción con otros inductores enzimáticos, tales como carbamazepina, fenobarbital o isoniazida, sin embargo se deberían esperar efectos similares.

Dado que itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4, inhibidores potentes de esta enzima pueden incrementar la biodisponibilidad de itraconazol. Ejemplos de ello son: ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina.

S. Bakarian
 Farm. Silvia G. Bakarian
 Dirección Técnica M.N. 9258
 BIOTENK S.A.

M
 R



2- Efectos de Itraconazol sobre el metabolismo de otras drogas

2.1 Itraconazol puede inhibir el metabolismo de drogas que se metabolizan a través del grupo citocromo 3A. Esto puede dar por resultado un aumento y / o una prolongación de sus efectos, incluyendo reacciones adversas.

Al interrumpir el tratamiento, los niveles plasmáticos de itraconazol decrecen gradualmente dependiendo, de la dosis y de la duración del tratamiento (véase "Propiedades farmacocinéticas"). Esto deberá considerarse cuando se evalúe el efecto inhibitorio de itraconazol al ser coadministrado con otras drogas.

Son ejemplos: drogas que no deberían administrarse durante el tratamiento con itraconazol: terfenadina, astemizol, cisapride, triazolam, midazolam oral, quinidina, primozida, inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4, como simvastatín y lovastatín.

Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de itraconazol; itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto se debería tener precaución al administrar itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio.

Drogas cuyos niveles plasmáticos, efectos o reacciones adversas deberían ser monitoreados.

Sus dosis, coadministradas con itraconazol deberían reducirse, en caso de ser necesario:

Anticoagulantes orales: inhibidores de proteasa HIV tales como ritonavir, indinavir, saquinavir; determinados agentes antineoplásicos tales como vinca alcaloides, busulfan, docetaxel y trimetrexato; agentes bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través de CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil.

Determinados agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocida como sirolimus);

Otras: digoxina, carbamacepina, buspirone, alfetaniol, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona, ebastine, rebobetine.

2.2 No se ha observado interacción de itraconazol con AZT (zidovudina) y fluvastatina. No se han observado efectos inductores de itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol y norestisterona.

3. **Efectos sobre la unión a proteínas:** estudios in vitro han demostrado que no hay interacción en la unión a proteínas plasmáticas entre itraconazol e imipramina, propanolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfametazina.

Embarazo y lactancia: cuando se administró itraconazol en altas dosis a ratas preñadas (40 mg / kg / día o más) y a ratones (80 mg / kg / día o más), se demostró que itraconazol aumentó la incidencia de anomalías fetales y produjo efectos adversos en el embrión. Los estudios respecto del uso de itraconazol en mujeres embarazadas no se hallan disponibles. Por lo tanto, **Micotenk** sólo debería ser administrado en casos de micosis sistémicas que pongan en peligro la vida de la paciente y cuando en estos casos el beneficio potencial supere el riesgo para el feto.

Sólo una muy baja cantidad de itraconazol se excreta por la leche humana. Los beneficios esperados con el tratamiento **Micotenk** deberían entonces medirse contra el riesgo potencial de la lactancia. En caso de duda la paciente no debería amamantar.

Efectos sobre la capacidad de conducir y / u operar maquinarias: no se ha observado ningún efecto.

Efectos colaterales

Los efectos colaterales más frecuentes reportados asociados con el uso de **Micotenk**, fueron de origen gastrointestinal, tales como dispepsia, náuseas, dolor abdominal y constipación. Otros menos frecuentemente reportados incluyen cefaleas, aumento reversible de enzimas hepáticas, trastornos menstruales, mareos y reacciones alérgicas (prurito, eritema, urticaria y angioedema). También se han reportado casos aislados de neuropatía periférica y síndrome de Stevens-Johnson. Se recibieron reportes de edema, insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar. Especialmente en pacientes bajo tratamiento continuo a largo plazo (1 mes), se observaron casos de hipokalemia, hepatitis y pérdida de cabello.

Sobredosificación

No se dispone de datos. En caso de sobredosis accidental se recomiendan medidas de sostén. Dentro de la primera hora luego de la ingestión, se puede realizar lavado gástrico. Se puede administrar carbón activado si se considerara adecuado. Itraconazol no puede ser removido por medio de hemodiálisis. No existe antídoto específico

Silvia G. Balanian
Farm. Silvia G. Balanian
Dirección Técnica M.N. 9256
BIOTENK S.A.

m

6892



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247. Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Incompatibilidades: ninguna conocida.

Información para el paciente:

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE TARTRAZINA COMO COLORANTE. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO: CONSULTE A SU MÉDICO. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15 y 30°C). Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentaciones:

Micotenk comprimidos 100 mg: envases con 4, 15 y 30 unidades. Envases hospitalarios de 500 y 1000 comprimidos.

Esp. med. aut. por el M. de S.
Certificado Nº 41.123 Biotenk S.A. Zuvirfa 5747, Cap. Fed.
Dirección Técnica: Silvia G. Balanian - Farmacéutica.
Fecha de última revisión:


Farm. Silvia G. Balanian
Dirección Técnica M.N. 9258
BIOTENK S.A.

M

A