



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 7125

BUENOS AIRES, 21 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014305-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DAKTARIN / MICONAZOL, forma farmacéutica y concentración: GEL ORAL 20 mg/g, autorizado por el Certificado N° 34.340.

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 124 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

MA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 7125

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 13 a 39, desglosando de fojas 13 a 21, para la Especialidad Medicinal denominada DAKTARIN / MICONAZOL, forma farmacéutica y concentración: GEL ORAL 20 mg/g, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.340 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 N° 1-0047-0000-014305-13-1

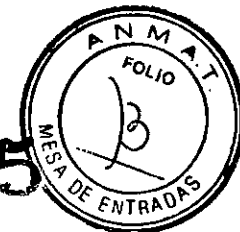
DISPOSICIÓN N° 7125

nc

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

g  
M

7125



## 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 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:*

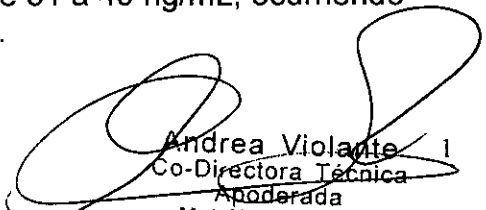
Miconazol posee actividad antifúngica contra dermatofitos y levaduras comunes. así como también actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Streptococcus spp.*, incluyendo *Strep. pneumoniae* y Group A, B, C and G streptococci, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* 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.

M

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

7125



#### 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 4 a 24 meses: 1.25 mL del gel (31 mg de Miconazol), aplicado cuatro veces al día después de las comidas. Cada dosis será dividida en porciones más pequeñas y el gel debe aplicarse en la(s) área(s) afectada(s) con el dedo limpio. El gel no será tragado 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 después de las comidas. El gel no será tragado inmediatamente sino que debe mantenerse en la boca el mayor tiempo posible.

Continuar el tratamiento por lo menos una semana después de que los síntomas hayan desaparecido.

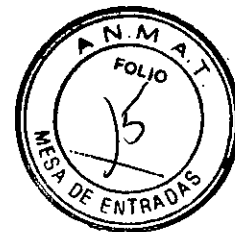
Para la candidiasis oral, las prótesis dentales serán removidas durante la noche y se deben cepillar con el gel.

El gel puede ser usado por lactantes ( $\geq 4$  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.

Continuar el tratamiento por lo menos una semana después de que los síntomas hayan desaparecido.

na

7125



## CONTRAINDICACIONES

DAKTARIN Gel Oral están contraindicados en las siguientes situaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad a Miconazol o a cualquiera de los excipientes.
- En lactantes menores a los 4 meses de edad o en aquellos cuyo reflejo de deglución no está todavía lo suficientemente desarrollado.
- En pacientes con disfunción hepática.
- El uso combinado con 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 está planeado la administración concomitante de DAKTARIN® Gel Oral y un anticoagulante oral como warfarina, el efecto anticoagulante deberá ser cuidadosamente controlado y titulado.

Se aconseja controlar los niveles de miconazol y fenitoína, cuando se administran concomitantemente.

En pacientes que utilizan ciertos hipoglucemiantes orales, como las sulfonilureas, puede ocurrir durante el tratamiento concomitante con Miconazol un efecto terapéutico incrementado, causando hipoglucemia, por lo que medidas adecuadas deben ser consideradas (ver Interacciones con otros productos medicinales / otras formas de interacción).

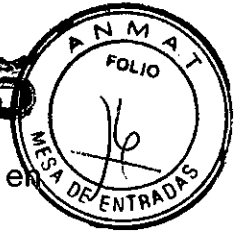
Es importante tomar en consideración la variabilidad de la maduración de la función de deglución en infantes, especialmente cuando se administra miconazol gel a los infantes entre las edades de 4-6 meses. El límite inferior de edad deberá aumentar a 5-6 meses para infantes prematuros, o infantes exhibiendo lento desarrollo neuromuscular.

Se aconseja precaución, particularmente en bebés y niños (en edades entre 4 meses – 2 años) para asegurarse que el gel no obstruya la garganta. Por lo tanto, el gel no será aplicada sobre la pared posterior de la garganta. La dosis total a administrar será dividida en pequeñas porciones y aplicada en la boca con un dedo limpio. Observar al paciente por una posible sofocación. También

Andrea Violante <sup>3</sup>  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

m

7125



debido al riesgo de asfixia, el gel no debe ser aplicado al pezón de mujeres en lactancia para administración a un infante.

## INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES / OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

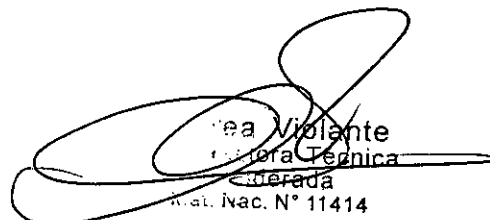
Cuando se use cualquier medicación concomitante, consultar en el prospecto correspondiente la información sobre la vía del metabolismo. Miconazol puede inhibir el metabolismo de las drogas metabolizadas por los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP2C9. Esto puede causar un aumento y/ o prolongación de sus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

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, reducir su dosificación y, cuando corresponda, monitorear 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, cilostazol, disopiramida, ebastina, metilprednisolona, midazolam IV, reboxetina, rifabutina, sildenafil, y trimetrexato.

  
Cecilia Violante  
Coordinadora Técnica  
Gerencia  
N.º de Lic. N.º 11414

ml

7125



## **EFFECTOS 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:**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En exposiciones clínicamente relevantes, los estudios en animales no indican efectos dañinos directos e indirectos con respecto de la toxicidad reproductiva. Como una medida preventiva, es preferible evitar el uso de DAKTARIN® Gel Oral durante el embarazo a menos que el beneficio de la terapia al paciente se considere sobrepase el riesgo para el feto. No se conoce si miconazol o sus metabolitos son excretados en leche humana (ver Precauciones y Advertencias).

## **REACCIONES ADVERSAS**

Durante toda esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que estuvieron considerados como razonablemente asociados con el uso de miconazol en base a una valoración exhaustiva de la información disponible de evento adverso. Una relación causal con miconazol no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Más aún, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas observadas de reacciones adversas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### **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 aleatorio, 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.

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

ru

7125



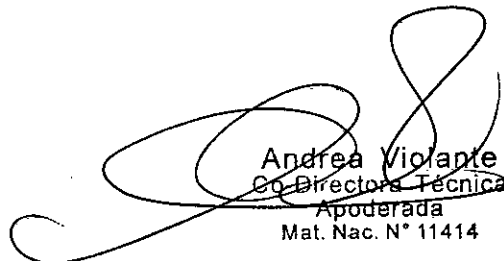
Las reacciones adversas a las drogas (ADRs) reportadas en pacientes adultos tratados con DAKTARIN® Gel Oral en los cuatro ensayos clínicos se muestran en la tabla 1.

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

<b>Sistema/Clase de Organo</b> Término Preferido	<b>DAKTARIN</b> Oral Gel % (N=88)
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	
Disgeusia	1.1
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	
Boca Seca	2.3
Náuseas	4.5
Malestar Oral	3.4
Vómitos	1.1
<b>Trastornos Generales y Condiciones del sitio de Administración</b>	
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 aleatorio, 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.

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



7125



Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por  $\geq 1\%$  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 Terminado 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*

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos que son reportadas arriba, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la experiencia post-comercialización (Tabla 3). En cada tabla, las frecuencias se proporcionan acorde a la siguiente convención:

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

En tabla 3, Las reacciones Adversas a La Droga (ADRs), son presentadas por categorías de frecuencia basadas en tasas de notificación espontáneas. La categoría 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.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nec. N° 11414

7125



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

<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
<i>Muy poco frecuente</i>	Reacción Anafiláctica, Angioedema, Hipersensibilidad
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>	
<i>Muy poco frecuente</i>	Ahogo (ver Sección Contraindicaciones)
<b>Trastornos del sistema Gastrointestinales</b>	
<i>Muy poco frecuente</i>	Diarrea, Estomatitis y Decoloración de la Lengua.
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>	
<i>Muy poco frecuente</i>	Hepatitis
<b>Trastornos en Piel y sistema Tejido Subcutáneo</b>	
<i>Muy poco frecuente</i>	Síndrome de Lyell (Necrosis Epidérmica Tóxica), síndrome de Stevens Johnson Urticaria, Rash, Pustulosis aguda exantemática generalizada, reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.

**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.

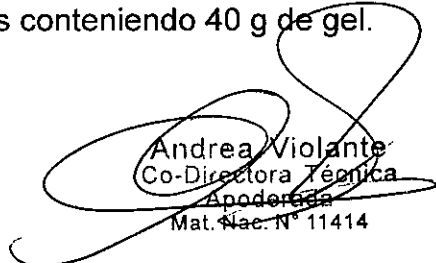
**Síntomas:** En general Miconazol no es altamente tóxico. En caso de sobredosis accidental, pueden aparecer vómitos y diarrea.

**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.

M

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

7125



**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 N° 34.340

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

Elaborado bajo licencia de JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., Beerse, Bélgica.  
por JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA LTDA.

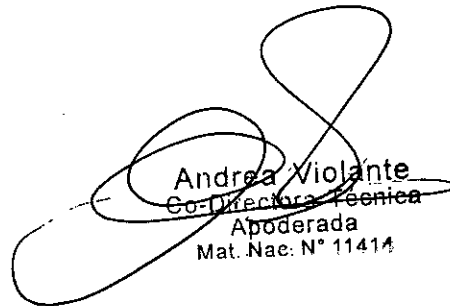
Rod. Presidente Dutra, km 154, São José dos  
Campos, SP, Brasil. CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA

Mendoza 1259 -1428- Buenos Aires, Argentina

Fecha de última revisión: --/--/----

*M*

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