

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE
MICOSTATIN (nistatina) SUSPENSÃO ORAL E DRÁGEAS**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

MICOSTATIN®

nistatina

USO ORAL

APRESENTAÇÃO

- SUSPENSÃO ORAL 100.000 UI/mL é apresentado em cartuchos com frasco de vidro âmbar contendo 50mL, com conta-gotas graduado.

- DRÁGEAS é apresentado em cartuchos com blíster contendo 16 drágeas de 500.000 UI

MICOSTATIN SUSPENSÃO ORAL - USO ADULTO E PEDIÁTRICO
MICOSTATIN DRÁGEAS - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

MICOSTATIN SUSPENSÃO ORAL contém 100.000 UI de nistatina/mL e os seguintes ingredientes inativos: açúcar líquido, glicerina, sacarina sódica, carboximetilcelulose sódica, fosfato de sódio dibásico, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, óleo de hortelã, essência artificial de cereja, aldeído cinâmico, ácido clorídrico e água destilada

MICOSTATIN DRÁGEAS contém 500.000 UI de nistatina/drágea e os seguintes ingredientes inativos: lactose, açúcar, amido de milho, carbonato de cálcio, talco, goma arábica, celulose etílica, goma laca, carbonato de magnésio, pó marrom claro, dióxido de titânio, gelatina, estearato de magnésio, óleo de rícino e vanilina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Micostatin (nistatina) é um antibiótico antifúngico poliênico, obtido a partir do *Streptomyces noursei*.

O mecanismo de ação da Nistatina se dá através de ligação aos esteróides existentes na membrana celular de espécies de *Candida* susceptíveis, com resultante alteração na permeabilidade da membrana celular e conseqüente extravasamento do conteúdo citoplasmático. A Nistatina não apresenta atividade contra bactérias, protozoários ou vírus.

Farmacocinética

MICOSTATIN (nistatina) não é absorvido através da pele e das mucosas íntegras. A absorção gastrointestinal da nistatina é insignificante. A maior parte da nistatina administrada por via oral é eliminada inalterada pelas fezes.

Microbiologia

A nistatina tem ação fungistática e fungicida *in vitro* contra uma grande variedade de leveduras e fungos leveduriformes, incluindo *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *Torulopsis glabrata*, *Tricophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*.

Em subculturas de repetição com níveis crescentes de Nistatina, a *Candida albicans* não desenvolve resistência à Nistatina. Geralmente a resistência à Nistatina não se desenvolve durante o tratamento.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nistatina é altamente ativa contra fungos do tipo levedura, incluindo o gênero *Candida*, e sua eficácia foi fortemente estabelecida em infecções por *Candida*, tais como estomatite, vulvovaginite e dermatite intertriginosa. É improvável que a nistatina cause efeitos adversos devido à toxicidade ou hipersensibilidade¹.

Graham² tratou 29 crianças sofrendo de candidíase oral, com suspensão de nistatina quatro vezes ao dia e tratou outras 26 crianças com solução de violeta genciana, duas vezes ao dia. 22 das crianças tratadas com nistatina foram curadas da infecção dentro de uma semana, e em 28 das 29 crianças, o caso foi resolvido no final de duas semanas. Das 26 crianças tratadas com violeta genciana, 8 foram curadas da infecção dentro de uma semana e em um total de 16 crianças, o caso foi resolvido em duas semanas. Em uma outra investigação³, 28 crianças recém-nascidas sofrendo de monilíase oral foram tratadas com suspensão de nistatina, administrada por via oral após cada refeição. 24 responderam dentro de 1 a 4 dias e as quatro crianças remanescentes responderam dentro de 5 a 9 dias.

Dois relatos a respeito do tratamento de monilíase oral em hospitais pediátricos foram publicados por Harris^{4,5}. Das 714 crianças recém-nascidas tratadas com uma instilação rotineira de 100.000 unidades de nistatina por via oral, nenhuma criança desenvolveu candidíase oral no hospital e apenas 3 desenvolveram candidíase oral dentro de uma semana após alta; das 728 crianças não tratadas, 18 desenvolveram monilíase oral no hospital e mais treze em sua primeira semana em casa⁴. Após extensão do estudo para um total de 4,243 crianças, Harris⁵ concluiu que uma instilação de nistatina no terceiro dia de vida reduz a incidência de monilíase oral em crianças de 4.0% para 0.4%, enquanto que duas intilações, uma no segundo e outra no quinto dia de vida, irão prevenir a incidência de monilíase oral em 100% dos bebês internados em hospital.

Simon e Klose-Gerlich⁶ reportaram que a administração de 100.000 unidades de nistatina, três vezes ao dia no primeiro e no terceiro dias de vida, reduz a incidência de monilíase oral de 20% para 3% em bebês prematuros que não recebiam terapia com antibióticos e de 60% para 3% em bebês prematuros que recebiam terapia antibiótica. O uso rotineiro de MICOSTATIN suspensão oral para profilaxia, assim como para tratamento, é recomendável, devido a segurança e eficácia de nistatina⁷ e devido a fato de que cepas resistentes a nistatina não foram isoladas de pacientes^{8,9,10}.

Candidíase esofágica, que pode se estender a partir da boca ou ocorrer sem evidência de monilíase oral, é freqüentemente uma complicação da terapia antibiótica ou corticosteroidal. Esofagite causada por *Candida* e sua pronta resposta à nistatina oral foram descritas em detalhes^{11,12,13,14}. Kozinn e Taschdjian¹⁵ relataram a respeito da eficácia de nistatina em uma extensa série de casos de candidíase intestinal, enquanto que El-Gholmi et al conduziram um estudo controlado de nistatina no tratamento de diarréia em crianças portadoras de marasmo e mostrou que não apenas casos leves, mas também os crônicos e mesmo os intratáveis podem ser definitivamente beneficiados¹⁶.

Relatos não publicados de Hitherto, recebidos pelo Instituto Squibb de Pesquisa Médica, atestam a segurança e eficácia de MICOSTATIN suspensão oral. Em comparação à preparação equipotente de nistatina para reconstituição, a suspensão foi preferencial em relação ao sabor, conveniência, suspensão superior e sedimentação reduzida. A efetividade das duas preparações foi similar e nenhuma produziu efeitos colaterais.

INDICAÇÕES

As apresentações orais de MICOSTATIN (nistatina) destinam-se ao tratamento da candidíase do trato digestivo.

O MICOSTATIN SUSPENSÃO ORAL é indicado para o tratamento de candidíase da cavidade bucal e do trato digestivo superior - Esofagite por *Candida* - encontrada em pacientes com moléstias que necessitaram uso prolongado de antibióticos, radioterapia ou drogas imunodepressoras que provocaram queda de resistência orgânica e na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida(AIDS).

MICOSTATIN DRÁGEAS destina-se ao tratamento da candidíase intestinal.

CONTRA-INDICAÇÕES

MICOSTATIN (nistatina) é contra-indicado para pacientes com história de hipersensibilidade à qualquer um de seus componentes.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Para a aplicação da suspensão oral é recomendado que a higiene bucal seja feita de maneira adequada, incluindo os cuidados necessários com a limpeza de próteses dentárias.

A suspensão deve ser bochechada e mantida por vários minutos (o maior tempo possível) na cavidade oral antes de ser engolida. Nos lactentes e crianças menores deve-se colocar a metade da dose utilizada em cada lado da boca.

MICOSTATIN (nistatina) suspensão oral e drágeas devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e protegidos da umidade.

POSOLOGIA

MICOSTATIN SUSPENSÃO ORAL

Via oral

Prematuros e crianças de baixo peso - Estudos clínicos limitados demonstram que a dose de 1 mL (100.000 U.I. de nistatina) quatro vezes ao dia é efetiva.

Lactentes - A dose recomendada é de 1 ou 2 mL (100.000 a 200.000 U.I. de nistatina) quatro vezes ao dia.

Crianças e Adultos – A faixa de dose usual varia de 1 a 6 mL (100.000 a 600.000 U.I. de nistatina) quatro vezes ao dia.

MICOSTATIN DRÁGEAS

Via oral

Adultos - A dose recomendada é de 1 ou 2 drágeas (500.000 ou 1.000.000 U.I. de nistatina) três ou quatro vezes ao dia.

A fim de evitar recidivas, o esquema posológico para todas as apresentações deve ser mantido no mínimo por 48 horas após o desaparecimento dos sintomas ou da negativação das culturas. Se os sinais e sintomas piorarem ou persistirem (após o 14º dia do início do tratamento) o paciente deverá ser reavaliado e considerar-se uma terapia alternativa.

ADVERTÊNCIAS

Gerais

Preparações orais de nistatina não devem ser usadas para o tratamento de micoses sistêmicas.

Caso ocorra irritação ou hipersensibilidade ao MICOSTATIN (nistatina), deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas cabíveis.

Recomenda-se que esfregaços com KOH, culturas ou outros métodos de diagnóstico sejam usados para confirmar o diagnóstico de candidíase e excluir outras infecções causadas por outros patógenos.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade.

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da nistatina, nem estudos para determinar seu efeito mutagênico na fertilidade em machos e fêmeas.

Gravidez

Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com as apresentações orais de nistatina. Também ainda não foi estabelecido se estas preparações podem causar efeitos nocivos ao feto quando administradas a gestante ou se pode afetar a capacidade de reprodução. As preparações orais de nistatina só devem ser prescritas pelo médico que estabelecerá se os benefícios para a mãe justificam o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista

Lactantes

Ainda não foi comprovado se a nistatina é excretada no leite humano. Embora a absorção gastrointestinal seja insignificante, precauções devem ser tomadas quando a nistatina for prescrita a lactantes.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

Vide **POSOLOGIA**.

Uso geriátrico

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações com outros medicamentos e/ou outras substâncias.

REAÇÕES ADVERSAS

A nistatina é geralmente bem tolerada por todos os grupos de idade incluindo crianças debilitadas mesmo em terapia prolongada. Hipersensibilidade e angioedema, incluindo edema facial, foram reportados. Grandes doses orais ocasionalmente provocaram diarreia, distúrbios gastrintestinais, náuseas e vômitos. Erupções cutâneas, incluindo urticária raramente foram relatadas. Síndrome de *Stevens-Johnson* foi relatada muito raramente.

SUPERDOSE

Doses orais de nistatina excedendo cinco milhões de unidades diárias podem causar náuseas e distúrbios gastrintestinais (Vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Não há relato de efeitos tóxicos graves ou de superinfecções.

ARMAZENAGEM

MICOSTATIN (nistatina) suspensão oral e drágeas devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e protegidos da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

REFERÊNCIAS

1. Price's Textbook of the Practice of Medicine, 10th Ed., Edited by Sir Ronald Bodley Scott, London, Oxford University Press, 1966.
2. Graham, R.D., Lancet, ii, 600, 1959.
3. Doxiadis, S.A., Lancet ii, 916, 1959.
4. Harris, L.J., Pritzker, H.G., Laski, B., Eisen, A., Steiner, J.W. & Shack, L., Canad. Med. Assoc. J., 79, 891, 1958.
5. Harris, L.J., Am. J. Obstet. Gynecol., 80, 30, 1960.
6. Simon, C. & Klose-Gerlich, F.T., Med. Welt., 20 (38), 2062, 1969.
7. MacLean, K., Practitioner, 189, 364, 1962.
8. Drouhet, E., Lancet i, 617, 1967.
9. Winner, H.I., Lancet i, 682, 1967.
10. Jennison, R.J., Lancet, i, 786, 1967.
11. Kaufman, S.A., Scheff, S. & Levene, G., Radiology, 75, 726, 1960.
12. Buckle, R.M. & Nichol, W.D., Brit. Med. J., i, 821, 1964.
13. Grieve, N.W.T., Brit. J. Radiol., 37, 551, 1964.
14. Hayes, M., Am. J. Gastroenterol., 43, 143, 1965.
15. Kozinn, P.J. & Taschdjian, C.L., Pediatrics, 30, 71, 1962.
16. El-Gholmi, A., Aboul-Dahab, Y.W., El-Eissawi, M., Tawil, G.S., Shaheen, Y. & Maged, Z., Arch. Pediat., 78, 109, 1961.

*****no do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho**

*****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS - 1.0180.0037

Farm. Bioq. Responsável: Dr. Tathiane Aoqui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por, Embalado por, Distribuído por:
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.
R. Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira

***Serviço de Atendimento ao Consumidor

***0800 727 6160

***sac.brz@bms.com

***www.bristol.com.br

(CPLP Dez/08) Rev 17/06/09