

Micolis Novo

Fluconazol

Vía oral
Cápsulas

Fórmula

Cada cápsula contiene Fluconazol 150 mg. Excipientes: Lactosa; Almidón de maíz; Dióxido de silicio coloidal; Mezcla 9:1 de estearato de magnesio / lauril sulfato de sodio.

Acción terapéutica

Micolis Novo (Fluconazol), miembro de una clase de agentes antifúngicos triazolólicos, es un inhibidor potente y específico de la síntesis de esteroides en los hongos. **Micolis Novo** administrado oralmente fue activo en una variedad de infecciones fúngicas en animales. Su actividad ha sido demostrada contra micosis oportunistas, como las infecciones por *Cándida* spp., incluyendo candidiasis sistémicas en animales inmunocomprometidos por *Cryptococcus neoformans*, incluyendo infecciones intracraqueales, por *Microsporum* spp. y por *Trychophyton* spp. **Micolis Novo** también ha demostrado ser activo en animales con micosis endémica, incluyendo infecciones intracraqueales por *Histoplasma capsulatum* en animales normales e inmunocomprometidos. Código ATC: J02AC01.

Indicaciones

- Micolis Novo** está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades:
- Criptococosis, incluyendo la meningitis criptocócica, e infecciones en otros sitios (por ejemplo: Pulmonar, cutánea). Pueden ser tratados los huéspedes normales, pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con trasplante de órganos o con otras causas de inmunosupresión. **Micolis Novo** puede ser usado como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la enfermedad criptocócica en los pacientes con SIDA.
 - Candidiasis sistémica incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección candidiásica invasiva, incluyendo infecciones del peritoneo, endocardio y aparatos respiratorio y urinario. Pacientes con enfermedades malignas internados en unidades de cuidado intensivo o que reciben tratamiento citotóxico o terapéutica inmunosupresora, como así también aquellos que presentan factores predisponentes para la infección candidiásica, pueden ser pasibles de ser tratados con **Micolis Novo**.
 - Candidiasis mucosa, esto incluye la candidiasis orofaríngea, esofágica, infecciones broncopulmonares no invasivas, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral atrófica crónica (por dentadura postiza). Pueden ser tratados los huéspedes normales y los pacientes con compromiso de la función inmunitaria.
 - Candidiasis vaginal, aguda o recurrente.
 - Prevención de la infección por *Cándidas* en pacientes con neutropenia prolongada (tales como pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia citotóxica o pacientes receptores de un trasplante hematopoyético de células madres).
 - Dermatomicosis incluyendo tinea pedis, tinea corpóris, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicosis) e infecciones por *Cándida*.

Características farmacológicas

Farmacocinética:

Micolis Novo es bien absorbido luego de la administración oral. La absorción oral no es afectada por la ingestión concomitante de alimentos. Las concentraciones plasmáticas pico en ayunas se producen entre 0,5 y 1,5 horas post dosis, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles plasmáticos estables se alcanzan en el día 4-5 luego de múltiples dosis administradas una vez por día. La administración de una dosis de carga (en el día 1) del doble de la dosis usual diaria, permite que los niveles plasmáticos se aproximen al 90% de los niveles del estado estable en el Día 2. El volumen aparente de distribución se aproxima al agua corporal total. La unión a proteínas plasmáticas es baja (11-12%). **Micolis Novo** logra una buena penetración en todos los fluidos corporales estudiados. Los niveles de **Micolis Novo** en saliva y en el esputo, son similares a los niveles plasmáticos. En los pacientes con meningitis fúngica los niveles de **Micolis Novo** en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 80% de los niveles plasmáticos correspondientes.

La vía principal de eliminación es renal, aproximadamente el 80% de la dosis administrada aparece en la orina como droga sin cambios. La depuración plasmática de **Micolis Novo** es proporcional a la depuración de creatinina. No existen evidencias de metabolitos circulantes.

La vida media de eliminación prolongada permite la administración de una dosis única en el tratamiento de las candidiasis vaginal y una dosis diaria en el tratamiento de todas las demás indicaciones.

Micolis Novo es altamente específico para las enzimas fúngicas dependientes del citocromo P-450. Fluconazol 50 mg diarios, administrados hasta 28 días, ha demostrado no afectar las concentraciones esteroides de las mujeres en edad fértil. Fluconazol 200-400 mg diarios, no posee ningún efecto clínico significativo sobre los niveles endógenos de esteroides o sobre la respuesta de ACTH estimulado en voluntarios sanos de sexo masculino. Los estudios de interacción con antipirina indican que Fluconazol 50 mg en dosis única o múltiple no afecta el metabolismo de esta sustancia.

Posología y forma de administración

Micolis Novo cápsulas:

La dosis diaria de **Micolis Novo** 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. Los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o candidiasis orofaríngea recurrente generalmente requieren terapia de mantenimiento para evitar la recaída.

Adultos:

- a) En las meningitis criptocócicas y en las infecciones criptocócicas de otros parénquimas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos por 200 mg - 400 mg una vez por día. La duración del tratamiento de infecciones criptocócicas dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero el de la meningitis criptocócica es generalmente de 6 a 8 semanas.
- b) Prevención de la recaída de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después de que los pacientes hayan recibido un curso completo de terapéutica primaria, **Micolis Novo** puede ser administrado indefinidamente en una dosis diaria de 200 mg.
- En la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones candidiásicas invasivas, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguido por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica, esta dosis puede ser incrementada a 400 mg diarios. La duración del tratamiento estará basada en la respuesta clínica del paciente.
- En la candidiasis orofaríngea, la dosis usual es de 50 mg una vez por día durante 7 a 14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por períodos más prolongados en pacientes con compromiso inmunitario severo. En la candidiasis oral atrófica (asociada con dentaduras postizas), la dosis usual es de 50 mg una vez al día durante 14 días, administrada concomitantemente con medidas antisépticas locales en la dentadura. En otras infecciones candidiásicas en mucosa (excepto candidiasis vaginal), por ejemplo: Esófagitis, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis usual efectiva es de 50 mg diarios administrados durante 14 a 30 días. En los casos inusualmente difíciles de tratar infecciones candidiásicas mucosas, la dosis puede ser incrementada a 100 mg por día.
- En la candidiasis vaginal deben administrarse 150 mg de **Micolis Novo** como dosis oral única.
- Profilaxis de la candidiasis en pacientes con riesgo de desarrollar infección: La dosis debe ser de 50 mg a 400 mg administrada una vez por día. Para pacientes con alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo: Pacientes de los que se espera que tengan una neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg una vez al día. La administración de **Micolis Novo** debe comenzar muchos días antes del comienzo esperado de la neutropenia y debe ser continuado durante 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células por mm³.
- Para dermatomicosis, incluyendo tinea pedis, corporis, cruris e infecciones por *Cándida*, la dosis recomendada es de 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 recrimiento de las uñas de los dedos de las manos y de los pies, requiere normalmente 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 quedar deformadas. Niños:

De manera similar a las infecciones en adultos, la duración del tratamiento está basada en la respuesta clínica y micológica.

La dosis máxima de **Micolis Novo**, en niños, es de 400 mg por día.

La dosis recomendada de **Micolis Novo** para candidiasis de mucosas es de 3 mg / Kg / día. Puede ser utilizada una dosis de carga de 6 mg / Kg el primer día para lograr los niveles de estado estable rápidamente.

Para el tratamiento de la candidiasis sistémica e infecciones criptocócicas, la dosis recomendada es de 6 a 12 mg / Kg / día, dependiendo de la severidad de la enfermedad. Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos de riesgo como consecuencia de la neutropenia que sigue a quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3 a 12 mg / Kg / día, dependiendo de la extensión y duración de la neutropenia inducida (ver dosificación en adultos). Para niños con deterioro de la función renal, la dosis diaria deberá ser reducida de acuerdo con las instrucciones dadas para los adultos.

Niños por debajo de 4 semanas de edad:

Los neonatos excretan el Fluconazol lentamente. En las primeras dos semanas de vida se deben utilizar las mismas dosis pero administradas cada 48 horas.

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: **Micolis Novo** se excreta predominantemente por la orina como droga sin cambios. No es necesario ningún tipo de 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 dosis deben modificarse de acuerdo al 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

Micolis Novo no debe ser usado en los pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a los compuestos azólicos relacionados o a cualquiera de los componentes del producto.

Está contraindicada la administración de terfenadina a pacientes en tratamiento con dosis múltiples de 400 mg o superiores de Fluconazol al día, en base a los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples. Está contraindicada la coadministración de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, tales como cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y eritromicina en pacientes que reciban Fluconazol.

Advertencias y precauciones

Daño hepático: **Micolis Novo** se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática. Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a Fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad de Fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento. Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con Fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave. Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con Fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar al médico.

Tinea capitis: Se observó que la tasa de éxito del tratamiento de *Tinea capitis* en niños con Fluconazol es menor al 20%, por lo que no ha demostrado superioridad respecto a griseofulvina. Por lo tanto, no se debe administrar **Micolis Novo** para infecciones causadas por *Tinea capitis*.

Alteración renal: Se debe administrar con precaución en pacientes con alteración en la función renal.

Insuficiencia suprarrenal: Se conoce que el ketoconazol produce insuficiencia suprarrenal; esto mismo podría aplicarse a Fluconazol, aunque solo se observó en algunas ocasiones.

Aparato cardiovascular: El Fluconazol, como otros azoles, se asocian a una prolongación del intervalo QT en el ECG; esto se debe a través de una inhibición directa de la corriente rectificadora de los canales de calcio (I_{Kr}). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (por ejemplo: Amiodarona), se puede ampliar a través de la inhibición del CYP3A4. Se han notificado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes en pacientes que tomaban Fluconazol. Estos casos incluyen a pacientes con factores de riesgo tales como alteración anatómica del corazón, anomalías de electrolíticas, y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada, tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y torsade de pointes.

Micolis Novo debe ser administrado con precaución en pacientes con condiciones potencialmente arritmogénicas.

La administración de Fluconazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP3A4) está contraindicada.

Reacciones dermatológicas: Se han descrito raramente, casos de reacciones cutáneas exfoliativas, tales como Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica durante el tratamiento con Fluconazol. Los pacientes con infección por HIV están más predisuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con Fluconazol por una infección superficial presenta algún tipo de erupción cutánea, que se considere atribuible al Fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con Fluconazol de forma inmediata. Si los pacientes con infecciones fúngicas sistémicas o invasivas desarrollan erupción cutánea, deberán ser controlados cuidadosamente, y si presentan lesiones vesiculares o eritema multiforme, entonces deberán suspender el tratamiento con Fluconazol.

En raras ocasiones, como sucede con otros azoles, se ha reportado anafilaxis. Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Candidiasis: Estudios han mostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por especies de *Cándida* distintas a *C. albicans*. Estas especies, frecuentemente, una resistencia inherente (por ejemplo: *C. Krusei* y *C. auris*), o muestran una susceptibilidad reducida a Fluconazol (*C. glabrata*). Dichas infecciones pueden requerir una terapéutica antifúngica alternativa, secundariamente al fracaso del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda al médico prescriptor, que tenga en cuenta la prevalencia local de la resistencia de varias especies de *Cándidas* al Fluconazol.

Contenido de lactosa de las cápsulas: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo: La administración de Fluconazol por vía oral en mujeres embarazadas se asocia a un incremento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo, cuando se lo compara con mujeres no expuestas o con mujeres en tratamiento con azoles tópicos. Se observó, en una frecuencia muy aislada de casos de nacidos muertos, relacionada estadísticamente significativa, a la administración de altas dosis de Fluconazol en madres expuestas. Datos de seguridad de Fluconazol en el embarazo, relacionan el tratamiento a altas dosis y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas. El Fluconazol, en dosis estándares y en tratamientos a corto plazo, no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario, mientras que el Fluconazol en altas dosis y/o regímenes prolongados, no debe ser usado durante el embarazo excepto para infecciones potencialmente mortales.

Existe riesgo de fetotoxicidad en niños nacidos de madres que recibieron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo a dosis de entre 400-800 mg / día. Este riesgo no aparece en dosis habituales de 150 mg / día para el tratamiento de las candidiasis vaginal. Sin embargo, el uso de Fluconazol durante 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.

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de ≤150 mg de Fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a Fluconazol oral durante el primer trimestre, se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente 1 caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas ≤450 mg, en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos, y a aproximadamente 4 casos adicionales por cada 1000 mujeres, tratadas con dosis acumuladas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue 1,29 (IC del 95%: 1,05 a 1,58) para 150 mg de Fluconazol oral y 1,98

