

1. Nome do medicamento

Fluconazole capsules BP 200 mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada cápsula dura contém 200 mg de fluconazol.

Excipientes: Ver secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Cápsula

Cápsula de gelatina dura com tampa roxa e corpo creme, tamanho "0", contendo pó branco

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

O fluconazol está indicado nas seguintes infecções fúngicas (ver secção 5.1).

Fluconazol é indicado em adultos para o tratamento de:

- Meningite criptocócica (ver secção 4.4).
- Coccidioidomicose (ver secção 4.4).
- Candidíase invasiva.
- Candidíase mucosa incluindo candidíase orofaríngea, esofágica, candidúria e candidíase mucocutânea crônica.
- Candidíase atrófica oral crônica (boca dolorida por dentadura) se a higiene dental ou o tratamento tópico forem insuficientes.
- Candidíase vaginal, aguda ou recorrente; quando a terapia local não é adequada.
- Balanite por *Candida* quando a terapia local não é apropriada.
- Dermatomicose incluindo *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* e infecções dérmicas por *cândida* quando a terapia sistêmica é indicada.
- *Tinea unguium* (onicomicose) quando outros agentes não são considerados apropriados.

Fluconazol é indicado em adultos para a profilaxia de:

- Recidiva de meningite criptocócica em pacientes com alto risco de recorrência.
- Recidiva de candidíase orofaríngea ou esofágica em pacientes infectados pelo HIV com alto risco de recaída.
- Para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano).
- Profilaxia de infecções por Candida em doentes com neutropenia prolongada (tais como doentes com malignidades hematológicas a receber quimioterapia ou doentes a receber transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1).

O fluconazol é indicado em recém-nascidos a termo, lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes de 0 a 17 anos de idade:

O fluconazol é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e profilaxia de infecções por Candida em pacientes imunocomprometidos. O fluconazol pode ser utilizado como terapêutica de manutenção para prevenir a recidiva da meningite criptocócica em crianças com alto risco de recorrência (ver secção 4.4).

A terapia pode ser instituída antes que os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais sejam conhecidos; entretanto, uma vez que esses resultados estejam disponíveis, a terapia anti-infecciosa deve ser ajustada adequadamente.

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre o uso apropriado de antifúngicos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser baseada na natureza e gravidade da infecção fúngica. O tratamento de infecções que requerem doses múltiplas deve ser continuado até que os parâmetros clínicos ou testes laboratoriais indiquem que a infecção fúngica activa tenha

diminuído. Um período inadequado de tratamento pode levar à recorrência da infecção activa.

Adultos

<u>Indicações</u>		<u>Posologia</u>	<u>Duração do tratamento</u>
Criptococose	- Tratamento da meningite criptocócica.	Dose de carregamento: 400 mg no dia 1 Dose subsequente: 200 mg a 400 mg uma vez ao dia	Geralmente pelo menos 6 a 8 semanas. Em infecções com risco de vida, a dose diária pode ser aumentada para 800 mg
	- Terapia de manutenção para prevenir a recidiva da meningite criptocócica em pacientes com alto risco de recorrência.	200 mg uma vez ao dia	Indefinidamente em uma dose diária de 200 mg
Coccidioidomicose		200 mg a 400 mg uma vez ao dia	11 meses até 24 meses ou mais dependendo do paciente. 800 mg por dia podem ser considerados para algumas infecções e especialmente para doenças meningéas
Candidíase invasiva		Dose de carregamento: 800 mg no dia 1 Dose subsequente: 400 mg uma vez ao dia	Em geral, a duração recomendada da terapia para candidemia é de 2 semanas após o primeiro resultado negativo da hemocultura e a resolução dos sinais e sintomas atribuíveis à candidemia.
Tratamento da candidíase mucosa	- Candidíase orofaríngea	Dose de carregamento: 200 mg a 400 mg no dia 1 Dose subsequente: 100 mg a 200 mg uma vez ao dia	7 a 21 dias (até que a candidíase orofaríngea esteja em remissão). Períodos mais longos podem ser usados em pacientes com função imunológica gravemente comprometida
	- Candidíase esofágica	Dose de carregamento: 200 mg a 400 mg no dia 1 Dose subsequente: 100 mg a 200 mg uma vez ao dia	14 a 30 dias (até que a candidíase esofágica esteja em remissão). Períodos mais longos podem ser usados em pacientes com função imunológica gravemente comprometida
	- Candidúria	200 mg a 400 mg uma vez ao dia	7 a 21 dias. Períodos mais longos podem ser usados em pacientes com função imunológica gravemente comprometida.
	- Candidíase atrófica crônica	50 mg uma vez ao dia	14 dias
	- Candidíase mucocutânea crônica	50 mg a 100 mg uma vez ao dia	Até 28 dias. Períodos mais longos, dependendo da gravidade da infecção ou comprometimento imunológico e infecção subjacente

Prevenção da recidiva da candidíase da mucosa em pacientes infectados pelo HIV com alto risco de recaída	- Candidíase orofaríngea	100 mg a 200 mg uma vez ao dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefinido para pacientes com imunossupressão crônica
	- Candidíase esofágica	100 mg a 200 mg uma vez ao dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefinido para pacientes com imunossupressão crônica
Candidíase genital	- Candidíase vaginal aguda - Balanite por Candida	150 mg	Dose única
	- Tratamento e profilaxia de candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano).	150 mg a cada três dias para um total de 3 doses (dia 1, 4 e 7) seguido por 150 mg uma vez por semana dose de manutenção	Dose de manutenção: 6 meses.
Dermatomicose	- <i>tinha dos pés</i> , - <i>tinha do corpo</i> , - <i>tinha cruris</i> , - infecções por <i>candidíase</i>	150 mg uma vez por semana ou 50 mg uma vez ao dia	2 a 4 semanas, <i>tinea pedis</i> pode exigir tratamento por até 6 semanas
	- <i>tinha versicolor</i>	300 mg a 400 mg uma vez por semana	1 a 3 semanas
		50 mg uma vez ao dia	2 a 4 semanas
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onicomicose</i>)	150 mg uma vez por semana	O tratamento deve ser continuado até que a unha infectada seja substituída (a unha não infectada cresce). O crescimento das unhas das mãos e dos pés normalmente requer 3 a 6 meses e 6 a 12 meses, respectivamente. No entanto, as taxas de crescimento podem variar amplamente em indivíduos e por idade. Após o tratamento bem-sucedido de infecções crônicas de longo prazo, as unhas ocasionalmente permanecem desfiguradas.
Profilaxia de infecções por Candida em pacientes com neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg uma vez ao dia	O tratamento deve começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a recuperação da neutropenia após a contagem de neutrófilos subir acima de 1.000 células por mm ³

Populações especiais

Idoso

A dosagem deve ser ajustada com base na função renal (ver “ *Insuficiência renal* ”).

Insuficiência renal

O fluconazol é predominantemente excretado na urina como substância activa inalterada.

Não são necessários ajustes na terapia de dose única. Em pacientes (incluindo população pediátrica) com insuficiência renal que receberão doses múltiplas de fluconazol, deve ser administrada uma dose inicial de 50 mg a 400 mg, com base na dose diária recomendada para a indicação. Após esta dose de carga inicial, a dose diária (de acordo com a indicação) deve ser baseada na seguinte tabela:

Depuração de creatinina (ml/min)	Porcentagem da dose recomendada
>50	100%
≤50 (sem hemodiálise)	50%
Hemodiálise	100% após cada hemodiálise

Os pacientes em hemodiálise devem receber 100% da dose recomendada após cada hemodiálise; em dias sem diálise, os pacientes devem receber uma dose reduzida de acordo com sua depuração de creatinina.

Insuficiência hepática

Estão disponíveis dados limitados em doentes com insuficiência hepática, pelo que o fluconazol deve ser administrado com precaução a doentes com disfunção hepática (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Uma dose máxima de 400 mg por dia não deve ser excedida na população pediátrica. Tal como acontece com infecções semelhantes em adultos, a duração do tratamento é baseada na resposta clínica e micológica. O fluconazol é administrado em dose única diária.

Para pacientes pediátricos com insuficiência renal, ver dosagem em “*Insuficiência renal*”. A farmacocinética do fluconazol não foi estudada na população pediátrica com

insuficiência renal (para “recém-nascidos a termo” que frequentemente exibem principalmente imaturidade renal, ver abaixo).

Bebés, crianças pequenas e crianças (dos 28 dias aos 11 anos):

Indicação	Posologia	Recomendações
- Candidíase mucosa	Dose inicial: 6 mg/kg Dose subsequente: 3 mg/kg uma vez ao dia	A dose inicial pode ser usada no primeiro dia para atingir os níveis de estado de equilíbrio mais rapidamente
- Candidíase invasiva - Meningite criptocócica	Dose: 6 a 12 mg/kg uma vez ao dia	Dependendo da gravidade da doença
- Terapia de manutenção para prevenir a recidiva da meningite criptocócica em crianças com alto risco de recorrência	Dose: 6 mg/kg uma vez ao dia	Dependendo da gravidade da doença
- Profilaxia de <i>Candida</i> em pacientes imunocomprometidos	Dose: 3 a 12 mg/kg uma vez ao dia	Dependendo da extensão e duração da neutropenia induzida (ver Posologia em adultos)

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos):

Dependendo do peso e do desenvolvimento puberal, o prescritor precisaria avaliar qual posologia (adultos ou crianças) é a mais adequada. Os dados clínicos indicam que as crianças apresentam uma depuração de fluconazol mais elevada do que a observada nos adultos. Uma dose de 100, 200 e 400 mg em adultos corresponde a uma dose de 3, 6 e 12 mg/kg em crianças para obter uma exposição sistêmica comparável.

A segurança e eficácia da indicação de candidíase genital na população pediátrica não foram estabelecidas. Os dados de segurança atuais disponíveis para outras indicações pediátricas estão descritos na secção 4.8. Se o tratamento da candidíase genital for imperativo em adolescentes (dos 12 aos 17 anos), a posologia deve ser a mesma que a posologia dos adultos.

Recém-nascidos a termo (0 a 27 dias):

Os recém-nascidos excretam fluconazol lentamente. Existem poucos dados farmacocinéticos para apoiar esta posologia em recém-nascidos de termo (ver secção 5.2).

Grupo de idade	Posologia	Recomendações
Recém-nascidos a termo (0 a 14 dias)	A mesma dose de mg/kg para bebês, crianças pequenas e crianças deve ser administrada a cada 72 horas	A dose máxima de 12 mg/kg a cada 72 horas não deve ser excedida
Recém-nascidos a termo (de 15 a 27 dias)	A mesma dose de mg/kg para bebês, crianças pequenas e crianças deve ser administrada a cada 48 horas	A dose máxima de 12 mg/kg a cada 48 horas não deve ser excedida

Método de administração

O fluconazol pode ser administrado por via oral (Cápsulas e pó para suspensão oral) ou por infusão intravenosa (Solução para infusão), sendo a via dependente do estado clínico do paciente. Na transferência da via intravenosa para a oral, ou *vice-versa*, não há necessidade de alterar a dose diária.

O médico deve prescrever a forma farmacêutica e a dosagem mais adequadas de acordo com a idade, peso e dose. A formulação em cápsula não está adaptada para uso em lactentes e crianças pequenas. Estão disponíveis formulações líquidas orais de fluconazol que são mais adequadas para esta população.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras e independentemente da ingestão de alimentos.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa, a substâncias azólicas relacionadas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- A coadministração de terfenadina é contraindicada em pacientes recebendo fluconazol em doses múltiplas de 400 mg por dia ou mais com base nos resultados de um estudo de interação de dose múltipla.
- A coadministração de outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT e que são metabolizados através do citocromo P450 (CYP) 3A4, tais como cisaprida, astemizol, pimozida quinidina e eritromicina, é contraindicada em doentes a receber fluconazol (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Tinea capitis

O fluconazol foi estudado para o tratamento da *tinea capitis* em crianças. Mostrou-se não superior à griseofulvina e a taxa de sucesso global foi inferior a 20%. Portanto, Fluconazol não deve ser usado para *tinea capitis*.

Criptococose

A evidência da eficácia do fluconazol no tratamento da criptococose de outros locais (por exemplo, criptococose pulmonar e cutânea) é limitada, o que impede as recomendações de dosagem.

Candidíase:

Estudos têm demonstrado uma prevalência crescente de infecções por outras espécies de *Candida* além de *C. albicans*. Estes são muitas vezes inerentemente resistentes (por exemplo, *C. krusei* e *C. auris*) ou mostram suscetibilidade reduzida ao fluconazol (*C. glabrata*). Tais infecções podem exigir terapia antifúngica alternativa secundária à falha do tratamento. Portanto, os prescritores são aconselhados a levar em consideração a prevalência de resistência em várias espécies de *Candida* ao fluconazol.

Micoses endêmicas profundas

A evidência da eficácia do fluconazol no tratamento de outras formas de micoses endêmicas, como *paracoccidiodomicose*, *esporotricose linfocutânea* e *histoplasmose*, é limitada, o que impede recomendações específicas de dosagem.

Sistema renal

O fluconazol deve ser administrado com precaução a doentes com disfunção renal (ver secção 4.2).

Insuficiência adrenal

O cetoconazol é conhecido por causar insuficiência adrenal, e isso também pode, embora raramente visto, ser aplicável ao fluconazol. Insuficiência adrenal relacionada com o tratamento concomitante com prednisona, ver secção 4.5 “**O efeito do fluconazol noutros medicamentos**” .

Sistema hepatobiliar

Fluconazol deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção hepática.

O fluconazol foi associado a casos raros de toxicidade hepática grave, incluindo fatalidades, principalmente em pacientes com condições médicas subjacentes graves. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, nenhuma relação óbvia com a dose diária total, duração da terapia, sexo ou idade do paciente foi observada. A hepatotoxicidade do fluconazol geralmente é reversível com a descontinuação da terapia.

Os pacientes que desenvolvem testes de função hepática anormais durante a terapia com fluconazol devem ser monitorados de perto para o desenvolvimento de lesão hepática mais grave.

O doente deve ser informado de sintomas sugestivos de efeitos hepáticos graves (astenia importante, anorexia, náuseas persistentes, vômitos e icterícia). O tratamento com fluconazol deve ser imediatamente descontinuado e o paciente deve consultar um médico.

Sistema cardiovascular

Alguns azólicos, incluindo fluconazol, foram associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O fluconazol causa prolongamento do intervalo QT através da inibição da corrente do Canal de Potássio Retificador (I_{Kr}). O prolongamento do intervalo QT causado por outros medicamentos (como amiodarona) pode ser amplificado através da inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante a vigilância pós-comercialização, houve casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em

pacientes em uso de Fluconazol. Esses relatos incluíram pacientes gravemente enfermos com múltiplos factores de risco de confusão, como doença cardíaca estrutural, anormalidades eletrolíticas e tratamento concomitante que pode ter contribuído. Pacientes com hipocalcemia e insuficiência cardíaca avançada apresentam risco aumentado de ocorrência de arritmias ventriculares e *torsades de pointes* com risco de vida .

O fluconazol deve ser administrado com cautela a pacientes com condições potencialmente pró-arrítmicas. A coadministração de outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT e que são metabolizados através do citocromo P450 (CYP) 3A4 é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5).

Halofantrina

A halofantrina demonstrou prolongar o intervalo QTc na dose terapêutica recomendada e é um substrato do CYP3A4. A utilização concomitante de fluconazol e halofantrina não é, portanto, recomendada (ver secção 4.5).

Reacções dermatológicas

Os pacientes raramente desenvolveram reacções cutâneas esfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, durante o tratamento com fluconazol. Os doentes com SIDA são mais propensos ao desenvolvimento de reacções cutâneas graves a muitos medicamentos. Se uma erupção cutânea, considerada atribuível ao fluconazol, se desenvolver num doente tratado para uma infeção fúngica superficial, a terapêutica adicional com este medicamento deve ser descontinuada. Se os pacientes com infecções fúngicas invasivas/sistêmicas desenvolverem erupções cutâneas, eles devem ser monitorados de perto e o fluconazol descontinuado se ocorrerem lesões bolhosas ou eritema multiforme.

Reacção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foi relatada.

Hipersensibilidade

Em casos raros, foi notificada anafilaxia (ver secção 4.3).

Citocromo P450

O fluconazol é um inibidor moderado de CYP2C9 e CYP3A4. O fluconazol também é um forte inibidor do CYP2C19. Os doentes tratados com fluconazol que são concomitantemente tratados com medicamentos com uma janela terapêutica estreita metabolizada através do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

Terfenadina

A coadministração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante dos seguintes outros medicamentos é contraindicado:

Cisaprida: Houve relatos de eventos cardíacos incluindo *torsades de pointes* em pacientes aos quais fluconazol e cisaprida foram coadministrados. Um estudo controlado descobriu que fluconazol concomitante 200 mg uma vez ao dia e cisaprida 20 mg quatro vezes ao dia produziu um aumento significativo nos níveis plasmáticos de cisaprida e

prolongamento do intervalo QTc. O tratamento concomitante com fluconazol e Cisaprida é contra-indicado (ver secção 4.3).

Terfenadina: Devido à ocorrência de arritmias cardíacas graves secundárias ao prolongamento do intervalo QTc em pacientes recebendo antifúngicos azólicos em conjunto com terfenadina, foram realizados estudos de interação. Um estudo com uma dose diária de 200 mg de fluconazol não demonstrou prolongamento do intervalo QTc. Outro estudo com uma dose diária de 400 mg e 800 mg de fluconazol demonstrou que o fluconazol administrado em doses de 400 mg por dia ou mais aumenta significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina quando tomado concomitantemente. A utilização combinada de fluconazol em doses iguais ou superiores a 400 mg com terfenadina é contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorada.

Astemizol: A administração concomitante de fluconazol com astemizol pode diminuir a depuração do astemizol. O aumento resultante das concentrações plasmáticas de astemizol pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *torsades de pointes*. A coadministração de fluconazol e astemizol é contraindicada (ver secção 4.3).

Pimozida: Embora não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com pimozida pode resultar na inibição do metabolismo da pimozida. Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida podem levar ao prolongamento do intervalo QT e ocorrências raras de *torsades de pointes*. A coadministração de fluconazol e pimozida é contraindicada (ver secção 4.3).

Quinidina: Embora não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com quinidina pode resultar na inibição do metabolismo da quinidina. O uso de quinidina tem sido associado ao prolongamento do intervalo QT e

raras ocorrências de *torsades de pointes* . A coadministração de fluconazol e quinidina é contraindicada (ver secção 4.3).

Eritromicina: O uso concomitante de fluconazol e eritromicina tem o potencial de aumentar o risco de cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado, *torsades de pointes*) e, conseqüentemente, morte súbita cardíaca. A coadministração de fluconazol e eritromicina é contraindicada (ver secção 4.3).

O uso concomitante dos seguintes outros medicamentos não pode ser recomendado:

Halofantrina: O fluconazol pode aumentar a concentração plasmática de halofantrina devido a um efeito inibitório no CYP3A4. O uso concomitante de fluconazol e halofantrina tem o potencial de aumentar o risco de cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado, *torsades de pointes*) e, conseqüentemente, morte súbita cardíaca. Esta combinação deve ser evitada (ver secção 4.4).

Uso concomitante que deve ser usado com cautela:

Amiodarona : a administração concomitante de fluconazol com amiodarona pode aumentar o prolongamento do intervalo QT. Deve-se ter cautela se for necessário o uso concomitante de fluconazol e amiodarona, principalmente com altas doses de fluconazol (800 mg).

O uso concomitante dos seguintes medicamentos leva a precauções e ajustes de dose:

O efeito de outros medicamentos no fluconazol

Rifampicina: A administração concomitante de fluconazol e rifampicina resultou em uma diminuição de 25% na AUC e uma meia-vida 20% menor do fluconazol. Em pacientes recebendo rifampicina concomitantemente, um aumento da dose de fluconazol deve ser considerado.

Estudos de interação mostraram que quando o fluconazol oral é coadministrado com alimentos, cimetidina, antiácidos ou após irradiação corporal total para transplante de medula óssea, não ocorre comprometimento clinicamente significativo da absorção do fluconazol.

Hidroclorotiazida : Em um estudo de interação farmacocinética, a coadministração de doses múltiplas de hidroclorotiazida a voluntários saudáveis recebendo fluconazol aumentou a concentração plasmática de fluconazol em 40%. Um efeito desta magnitude não deve necessitar de uma mudança no regime posológico de fluconazol em indivíduos recebendo diuréticos concomitantemente.

O efeito do fluconazol em outros medicamentos

O fluconazol é um inibidor moderado das isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). O fluconazol também é um forte inibidor da isoenzima CYP2C19. Além das interações observadas/documentadas mencionadas abaixo, existe o risco de aumento da concentração plasmática de outros compostos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 coadministrados com fluconazol. Portanto, deve-se ter cautela ao usar essas combinações e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. O efeito inibidor enzimático do fluconazol persiste 4-5 dias após a descontinuação do tratamento com fluconazol devido à meia-vida longa do fluconazol (ver secção 4.3).

Alfentanil : Durante o tratamento concomitante com fluconazol (400 mg) e alfentanil intravenoso (20 µg/kg) em voluntários saudáveis, a AUC₀₋₁₀ do alfentanil aumentou 2 vezes, provavelmente pela inibição do CYP3A4. O ajuste da dose de alfentanil pode ser necessário.

Amitriptilina, nortriptilina : O fluconazol aumenta o efeito da amitriptilina e da nortriptilina. 5- nortriptilina e/ou S-amitriptilina podem ser medidos no início da terapia combinada e após uma semana. A dose de amitriptilina/nortriptilina deve ser ajustada, se necessário.

Anfotericina B : A administração concomitante de fluconazol e anfotericina B em camundongos normais infectados e imunossuprimidos mostrou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na infecção sistêmica por *C. albicans*, nenhuma interação na infecção intracraniana por *Cryptococcus neoformans* e antagonismo dos dois medicamentos na infecção sistêmica por *Aspergillus fumigatus* . O significado clínico dos resultados obtidos nestes estudos é desconhecido.

Anticoagulantes : Na experiência pós-comercialização, assim como com outros antifúngicos azólicos, eventos hemorrágicos (hematomas, epistaxe, sangramento gastrointestinal, hematúria e melena) foram relatados, associados a aumentos no tempo de protrombina em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com varfarina. Durante o tratamento concomitante com fluconazol e varfarina, o tempo de protrombina foi prolongado em até 2 vezes, provavelmente devido à inibição do metabolismo da varfarina através do CYP2C9. Em pacientes recebendo anticoagulantes do tipo cumarínico ou indanediona concomitantemente com fluconazol, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado. O ajuste da dose do anticoagulante pode ser necessário.

Benzodiazepínicos (ação curta), ou seja, midazolam, triazolam: Após a administração oral de midazolam, o fluconazol resultou em aumentos substanciais nas concentrações de midazolam e efeitos psicomotores. A ingestão concomitante de 200 mg de fluconazol e 7,5 mg de midazolam por via oral aumentou a AUC e a meia-vida do midazolam em 3,7 vezes e 2,2 vezes, respectivamente. Fluconazol 200 mg por dia administrado concomitantemente com 0,25 mg de triazolam por via oral aumentou a AUC e a meia-vida do triazolam em 4,4 vezes e 2,3 vezes, respectivamente. Efeitos potenciados e prolongados do triazolam foram observados no tratamento concomitante com fluconazol. Se a terapia concomitante com benzodiazepínicos for necessária em pacientes em tratamento com fluconazol, deve-se considerar a diminuição da dose de benzodiazepínicos e os pacientes devem ser monitorados adequadamente.

Carbamazepina : o fluconazol inibe o metabolismo da carbamazepina e foi observado um aumento da carbamazepina sérica de 30%. Existe o risco de desenvolver toxicidade por carbamazepina. O ajuste da dose de carbamazepina pode ser necessário dependendo das medições/efeito da concentração.

Bloqueadores dos canais de cálcio : Certos antagonistas dos canais de cálcio (nifedipina, isradipina, amlodipina, verapamil e felodipina) são metabolizados pelo CYP3A4. O fluconazol tem o potencial de aumentar a exposição sistêmica dos antagonistas dos canais de cálcio. Recomenda-se o monitoramento frequente de eventos adversos.

Celecoxib : Durante o tratamento concomitante com fluconazol (200 mg por dia) e celecoxib (200 mg), a C_{max} e AUC do celecoxib aumentaram 68% e 134%, respectivamente. Metade da dose de celecoxibe pode ser necessária quando combinado com fluconazol.

Ciclofosfamida : A terapia combinada com ciclofosfamida e fluconazol resulta em aumento da bilirrubina sérica e da creatinina sérica. A combinação pode ser utilizada tendo em consideração o risco de aumento da bilirrubina sérica e da creatinina sérica.

Fentanil : Foi relatado um caso fatal de intoxicação por fentanil devido à possível interação com fentanil fluconazol. Além disso, foi demonstrado em voluntários saudáveis que o fluconazol atrasou significativamente a eliminação do fentanil. Concentrações elevadas de fentanil podem levar à depressão respiratória. Os pacientes devem ser monitorados de perto quanto ao risco potencial de depressão respiratória. Pode ser necessário ajuste de dose de fentanil.

Inibidores da HMG-CoA redutase : O risco de miopatia e rabdomiólise aumenta (dependente da dose) quando o fluconazol é coadministrado com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados através do CYP3A4, como atorvastatina e sinvastatina, ou através do CYP2C9, como fluvastatina (metabolismo hepático diminuído de a estatina). Se a terapia concomitante for necessária, o paciente deve ser observado

quanto a sintomas de miopatia e rabdomiólise e a creatina quinase deve ser monitorada. Os inibidores da HMG-CoA redutase devem ser descontinuados se for observado um aumento acentuado da creatina quinase ou se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia/rabdomiólise. . Doses mais baixas de inibidores da HMG-CoA redutase podem ser necessárias, conforme instruído nas informações de prescrição das estatinas

Ibrutinibe :

Os inibidores moderados do CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de ibrutinib e podem aumentar o risco de toxicidade. Se a combinação não puder ser evitada, reduza a dose de ibrutinibe para 280 mg uma vez ao dia (duas cápsulas) durante o uso do inibidor e faça um monitoramento clínico rigoroso.

Ivacaftor (sozinho ou combinado com medicamentos da mesma classe terapêutica):

A coadministração com ivacaftor, um potenciador do regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), aumentou a exposição ao ivacaftor em 3 vezes e a exposição ao hidroximetil-ivacaftor (M1) em 1,9 vezes. É necessária uma redução da dose de ivacaftor (isolado ou combinado), conforme instruído nas informações de prescrição de ivacaftor (isolado ou combinado).

Olaparibe: Inibidores moderados do CYP3A4, como fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de olaparibe; não é recomendado o uso concomitante. Se a combinação não puder ser evitada, limite a dose de olaparibe a 200 mg duas vezes ao dia.

Imunossupressores (ou seja, ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus):

Ciclosporina: O fluconazol aumenta significativamente a concentração e a AUC da ciclosporina. Durante o tratamento concomitante com fluconazol 200 mg por dia e ciclosporina (2,7 mg/kg/dia) houve um aumento de 1,8 vezes na AUC da ciclosporina. Esta combinação pode ser utilizada reduzindo a dose de ciclosporina dependendo da concentração de ciclosporina.

Everolimo: Embora não estudado *in vivo* ou *in vitro*, o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas de everolimo através da inibição do CYP3A4.

Sirolimus: O fluconazol aumenta as concentrações plasmáticas de sirolimus presumivelmente por inibir o metabolismo do sirolimus via CYP3A4 e P-glicoproteína. Esta combinação pode ser usada com um ajuste de dose de sirolimus dependendo das medições de efeito/concentração.

Tacrolimo: O fluconazol pode aumentar as concentrações séricas de tacrolimo administrado por via oral em até 5 vezes devido à inibição do metabolismo do tacrolimo através do CYP3A4 nos intestinos. Não foram observadas alterações farmacocinéticas significativas quando o tacrolimo é administrado por via intravenosa. Níveis aumentados de tacrolimus têm sido associados à nefrotoxicidade. A dose de tacrolimus administrado por via oral deve ser diminuída dependendo da concentração de tacrolimus.

Losartan : O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito activo (E-3174) que é responsável pela maior parte do antagonismo do receptor II da angiotensina que ocorre durante o tratamento com losartan. Os pacientes devem ter sua pressão arterial monitorada continuamente.

Lurasidona : Inibidores moderados do CYP3A4, como o fluconazol, podem aumentar as concentrações plasmáticas de lurasidona. Se o uso concomitante não puder ser evitado, reduza a dose de lurasidona conforme as instruções da bula da lurasidona.

Metadona : O fluconazol pode aumentar a concentração sérica de metadona. O ajuste da dose de metadona pode ser necessário.

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides : A C_{max} e a AUC do flurbiprofeno aumentaram 23% e 81%, respectivamente, quando coadministrado com fluconazol em comparação com a administração de flurbiprofeno isolado. Da mesma forma, a C_{max} e a AUC do isômero farmacologicamente ativo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram em 15% e

82%, respectivamente, quando o fluconazol foi coadministrado com ibuprofeno racêmico (400 mg) em comparação com a administração de ibuprofeno racêmico isoladamente. Embora não estudado especificamente, o fluconazol tem o potencial de aumentar a exposição sistêmica de outros AINEs que são metabolizados pelo CYP2C9 (por exemplo, naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Recomenda-se o monitoramento frequente de eventos adversos e toxicidade relacionados aos AINEs. O ajuste da dose de AINEs pode ser necessário.

Fenitoína : O fluconazol inibe o metabolismo hepático da fenitoína. A administração repetida concomitante de 200 mg de fluconazol e 250 mg de fenitoína por via intravenosa causou um aumento da AUC₂₄ da fenitoína em 75% e C_{min} em 128%. Com a coadministração, os níveis séricos de concentração de fenitoína devem ser monitorados para evitar toxicidade da fenitoína.

Prednisona : Houve um relato de caso de que um paciente transplantado de fígado tratado com prednisona desenvolveu insuficiência aguda do córtex adrenal quando uma terapia de três meses com fluconazol foi descontinuada. A descontinuação do fluconazol provavelmente causou um aumento da atividade do CYP3A4 que levou ao aumento do metabolismo da prednisona. Pacientes em tratamento prolongado com fluconazol e prednisona devem ser cuidadosamente monitorados quanto à insuficiência do córtex adrenal quando o fluconazol é descontinuado.

Rifabutina : O fluconazol aumenta as concentrações séricas de rifabutina, levando a um aumento da AUC da rifabutina em até 80%. Houve relatos de uveíte em pacientes aos quais fluconazol e rifabutina foram coadministrados. Na terapia combinada, os sintomas de toxicidade da rifabutina devem ser levados em consideração.

Saquinavir : O fluconazol aumenta a AUC e C_{max} do saquinavir em aproximadamente 50% e 55%, respectivamente, devido à inibição do metabolismo hepático do saquinavir pelo CYP3A4 e à inibição da glicoproteína-P. A interação com saquinavir/ritonavir não foi

estudada e pode ser mais acentuada. O ajuste da dose de saquinavir pode ser necessário.

Sulfonilureias : O fluconazol demonstrou prolongar a meia-vida sérica de sulfonilureias administradas concomitantemente (por exemplo, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) em voluntários saudáveis. Recomenda-se a monitorização frequente da glicemia e a redução adequada da dose de sulfonilureia durante a coadministração.

Teofilina : Em um estudo de interação controlado por placebo, a administração de 200 mg de fluconazol por 14 dias resultou em uma diminuição de 18% na taxa média de depuração plasmática da teofilina. Pacientes que estão recebendo altas doses de teofilina ou que apresentam risco aumentado de toxicidade por teofilina devem ser observados quanto a sinais de toxicidade por teofilina enquanto estiverem recebendo fluconazol. A terapia deve ser modificada se surgirem sinais de toxicidade.

Tofacitinibe : A exposição de tofacitinibe aumenta quando o tofacitinibe é coadministrado com medicamentos que resultam em inibição moderada do CYP3A4 e forte inibição do CYP2C19 (por exemplo, fluconazol). Portanto, recomenda-se reduzir a dose de tofacitinibe para 5 mg uma vez ao dia quando combinado com esses medicamentos.

Tolvaptano: a exposição ao tolvaptano aumenta significativamente (200% na AUC; 80% na C_{max}) quando o tolvaptano, um substrato do CYP3A4, é coadministrado com fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A4, com risco de aumento significativo de reacções adversas particularmente diurese significativa, desidratação e insuficiência renal aguda. Em caso de uso concomitante, a dose de tolvaptano deve ser reduzida conforme as instruções do folheto informativo do tolvaptano e o paciente deve ser monitorado frequentemente quanto a quaisquer reacções adversas associadas ao tolvaptano.

Alcalóides da vinca : Embora não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcalóides da vinca (por exemplo, vincristina e vinblastina) e levar a neurotoxicidade, possivelmente devido a um efeito inibitório no CYP3A4.

Vitamina A : Com base em um relato de caso em um paciente recebendo terapia combinada com ácido all-trans-retinoide (uma forma ácida da vitamina A) e fluconazol, os efeitos indesejáveis relacionados ao SNC se desenvolveram na forma de pseudotumor cerebral, que desapareceu após a descontinuação do tratamento com fluconazol. Esta combinação pode ser utilizada, mas deve-se ter em mente a incidência de efeitos indesejáveis relacionados ao SNC.

Voriconazol: (inibidor de CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4): Coadministração de voriconazol oral (400 mg a cada 12 horas por 1 dia, depois 200 mg a cada 12 horas por 2,5 dias) e fluconazol oral (400 mg no dia 1, depois 200 mg a cada 24 horas por 4 dias) para 8 indivíduos saudáveis do sexo masculino resultaram em um aumento na C_{max} e AUC do voriconazol em uma média de 57% (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. A dose reduzida e/ou frequência de voriconazol e fluconazol que eliminaria este efeito não foram estabelecidas. O monitoramento de eventos adversos associados ao voriconazol é recomendado se o voriconazol for usado sequencialmente após o fluconazol.

Zidovudina: O fluconazol aumenta a C_{max} e a AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, devido a um aumento de aprox. Diminuição de 45% na depuração oral da zidovudina. A meia-vida da zidovudina também foi prolongada em aproximadamente 128% após a terapia combinada com fluconazol. Os pacientes que recebem esta combinação devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de reações adversas relacionadas à zidovudina. A redução da dose de zidovudina pode ser considerada.

Azitromicina: Um estudo aberto, randomizado e cruzado de três vias em 18 indivíduos saudáveis avaliou o efeito de uma dose oral única de 1.200 mg de azitromicina na farmacocinética de uma dose oral única de 800 mg de fluconazol, bem como os efeitos do fluconazol na farmacocinética da azitromicina. Não houve interação farmacocinética significativa entre fluconazol e azitromicina.

Contraceptivos orais: Dois estudos farmacocinéticos com um contraceptivo oral combinado foram realizados usando doses múltiplas de fluconazol. Não houve efeitos relevantes no nível hormonal no estudo de 50 mg de fluconazol, enquanto que com 200 mg por dia, as AUCs de etinilestradiol e levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, é improvável que o uso de doses múltiplas de fluconazol nessas doses tenha efeito sobre a eficácia do contraceptivo oral combinado.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Um estudo observacional sugeriu um risco aumentado de aborto espontâneo em mulheres tratadas com fluconazol durante o primeiro trimestre.

Dados de vários milhares de mulheres grávidas tratadas com uma dose cumulativa de ≤ 150 mg de fluconazol, administrada no primeiro trimestre, não mostram aumento no risco geral de malformações no feto. Em um grande estudo de coorte observacional, a exposição ao fluconazol oral no primeiro trimestre foi associada a um pequeno aumento do risco de malformações musculoesqueléticas, correspondendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1.000 mulheres tratadas com doses cumulativas ≤ 450 mg em comparação com mulheres tratadas com azóis tópicos e a aproximadamente 4 casos adicionais por 1000 mulheres tratadas com doses cumulativas superiores a 450 mg. O risco relativo ajustado foi de 1,29 (IC 95% 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral e 1,98 (IC 95% 1,23 a 3,17) para doses acima de 450 mg de fluconazol.

Houve relatos de múltiplas anormalidades congênitas (incluindo braquicefalia, displasia de orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-umeral) em bebês cujas mães foram tratadas por pelo menos três meses ou mais com altas doses (400-800 mg por dia). de fluconazol para coccidioidomicose. A relação entre o uso de fluconazol e esses eventos não é clara.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Antes de engravidar, recomenda-se um período de *washout* (lavagem) de aproximadamente 1 semana (correspondente a 5-6 meias-vidas) após uma dose única ou descontinuação de um ciclo de tratamento (ver secção 5.2).

Fluconazol em doses padrão e tratamentos de curto prazo não deve ser usado na gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Fluconazol em altas doses e/ou em regimes prolongados não deve ser usado durante a gravidez, excepto para infecções potencialmente fatais.

Amamentação

O fluconazol passa para o leite materno para atingir concentrações semelhantes às do plasma (ver secção 5.2). A amamentação pode ser mantida após uma dose única de 150 mg de fluconazol. A amamentação não é recomendada após uso repetido ou após altas doses de fluconazol. Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de fluconazol da mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais do fluconazol na criança amamentada ou da condição materna subjacente.

Fertilidade

O fluconazol não afectou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos do Fluconazol na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Os doentes devem ser avisados sobre o potencial de tonturas ou convulsões (ver secção 4.8) enquanto estiverem a tomar Fluconazol e devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se ocorrer algum destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foi notificada reacção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com o tratamento com fluconazol (ver secção 4.4).

As reacções adversas notificadas com mais frequência ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) são cefaleias, dor abdominal, diarreia, náuseas, vómitos, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina no sangue e erupção cutânea. Foi notificada reacção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com o tratamento com fluconazol (ver secção 4.4).

As seguintes reacções adversas foram observadas e notificadas durante o tratamento com Fluconazol com as seguintes frequências:

Muito comum: ($\geq 1/10$)

Comum: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Incomum: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Classe de Sistema de Órgãos	Comum	Incomum	Raro	Não conhecido
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	
Distúrbios do sistema imunológico			Anafilaxia	
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia	
Distúrbios psiquiátricos		Sonolência, insônia		
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Convulsões, parestesia, tontura, alteração do paladar	Tremor	
Distúrbios do ouvido e labirinto		Vertigem		
Distúrbios cardíacos			Torsade de pointes (ver secção 4.4),	

			prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)	
Problemas gastrointestinais	Dor abdominal, vômitos, diarreia, náuseas	Constipação, dispepsia, flatulência, boca seca		
Distúrbios hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), aspartato aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), fosfatase alcalina sanguínea aumentada (ver secção 4.4)	Colestase (ver secção 4.4), icterícia (ver secção 4.4), aumento bilirrubina (ver secção 4.4)	Insuficiência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), lesão hepatocelular (ver secção 4.4)	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea (consulte a secção 4.4)	Erupção medicamentosa* (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido, aumento da sudorese	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver secção 4.4), pustulose exantemática aguda eneralizada (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Mialgia		
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Fadiga, mal-estar, astenia, febre		

* incluindo Erupção de Drogas Fixa.

População pediátrica: O padrão e a incidência de reacções adversas e anomalias laboratoriais registadas durante os ensaios clínicos pediátricos, excluindo a indicação de candidíase genital, são comparáveis aos observados em adultos.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Yellow Card Scheme, Website:

www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9 Sobredosagem

Houve relatos de superdosagem com fluconazol, alucinações e comportamento paranóico foram relatados concomitantemente.

Em caso de sobredosagem, o tratamento sintomático (com medidas de suporte e lavagem gástrica, se necessário) pode ser adequado.

O fluconazol é amplamente excretado na urina; a diurese de volume forçada provavelmente aumentaria a taxa de eliminação. Uma sessão de hemodiálise de três horas diminui os níveis plasmáticos em aproximadamente 50%.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistêmico, derivados triazol e tetrazólico;

Código ATC: **J02AC01**

Mecanismo de acção

O fluconazol é um agente antifúngico triazol. Seu principal modo de acção é a inibição da desmetilação do 14 alfa-lanosterol mediada pelo citocromo P-450 fúngico, uma etapa essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. O acúmulo de 14 alfa-metil esteróis correlaciona-se com a subsequente perda de ergosterol na membrana celular fúngica e pode ser responsável pela actividade antifúngica do fluconazol. O fluconazol mostrou ser mais selectivo para enzimas do citocromo P-450 de fungos do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P-450 de mamíferos.

Fluconazol 50 mg por dia administrado por até 28 dias demonstrou não afectar as concentrações plasmáticas de testosterona em homens ou a concentração de esteróides em mulheres em idade fértil. Fluconazol 200 mg a 400 mg por dia não tem efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróides endógenos ou na resposta estimulada por ACTH em voluntários saudáveis do sexo masculino. Estudos de interação com antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afectam seu metabolismo.

Susceptibilidade *in vitro*

In vitro, o fluconazol apresenta actividade antifúngica contra espécies de *Candida* clinicamente comuns (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* mostra susceptibilidade reduzida ao fluconazol, enquanto *C. krusei* e *C. auris* são resistentes ao fluconazol. As CIMs e o valor de corte epidemiológico (ECOFF) do fluconazol para *C. guilliermondii* são maiores do que para *C. albicans*.

O fluconazol também exhibe actividade *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus Gattii*, bem como os fungos endêmicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em estudos com animais, existe uma correlação entre os valores de CIM e a eficácia contra micoses experimentais por *Candida* spp. Em estudos clínicos, existe uma relação linear de quase 1:1 entre a AUC e a dose de fluconazol. Existe também uma relação direta, embora imperfeita, entre a AUC ou dose e uma resposta clínica bem-sucedida de candidose oral e, em menor grau, candidemia ao tratamento. Da mesma forma, a cura é menos provável para infecções causadas por cepas com uma CIM de fluconazol mais alta.

Mecanismos de resistência

Candida spp desenvolveram uma série de mecanismos de resistência a agentes antifúngicos azólicos. As cepas fúngicas que desenvolveram um ou mais desses mecanismos de resistência são conhecidas por exibir altas concentrações inibitórias mínimas (MICs) ao fluconazol, o que afeta adversamente a eficácia *in vivo* e clinicamente.

Em espécies geralmente susceptíveis de *Candida*, o mecanismo de desenvolvimento de resistência mais comumente encontrado envolve as enzimas alvo dos azóis, que são responsáveis pela biossíntese do ergosterol. A resistência pode ser causada por mutação, aumento da produção de uma enzima, mecanismos de efluxo de drogas ou desenvolvimento de vias compensatórias.

Houve relatos de superinfecção com espécies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, que muitas vezes têm susceptibilidade inerentemente reduzida (*C. glabrata*) ou resistência ao fluconazol (por exemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Tais infecções podem exigir terapia antifúngica alternativa. Os mecanismos de resistência não foram completamente elucidados em algumas espécies de *Candida* intrinsecamente resistentes (*C. krusei*) ou emergentes (*C. auris*).

Pontos de interrupção do EUCAST

Com base em análises de dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), susceptibilidade *in vitro* e resposta clínica, o EUCAST-AFST (Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana - subcomitê de Testes de Suscetibilidade Antifúngica) determinou pontos de interrupção para fluconazol para espécies de *Candida* (documento de lógica do EUCAST Fluconazole (2020-versão 3). Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana, Agentes Antifúngicos, Tabelas de ponto de interrupção para interpretação de MICs, Versão 10.0, válidas a partir de 2020-02-04.

Estes foram divididos em não relacionados à espécie pontos de interrupção; que foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das

distribuições de CIM de espécies específicas e pontos de interrupção relacionados às espécies para as espécies mais frequentemente associadas à infecção humana. Esses pontos de interrupção são fornecidos na tabela abaixo:

Antifúngico	Pontos de interrupção relacionados à espécie (S≤/R>) em mg/L						Pontos de interrupção não relacionados à espécie ^A S≤/R> em mg/L
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptível, R = Resistente

A = Pontos de interrupção não relacionados à espécie foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas. Eles são para uso apenas para organismos que não possuem pontos de interrupção específicos.

-- = Teste de susceptibilidade não recomendado, pois a espécie é um alvo pobre para terapia com o medicamento.

*= Toda a *C. glabrata* está na categoria I. CIMs contra *C. glabrata* devem ser interpretadas como resistentes quando acima de 16 mg/L. A categoria susceptível ($\leq 0,001$ mg/L) é simplesmente evitar a classificação incorreta de cepas "I" como cepas "S". I - Exposição susceptível aumentada: Um microrganismo é classificado como susceptível, exposição aumentada quando há alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao agente é aumentada pelo ajuste do regime posológico ou pela sua concentração no local da infecção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do fluconazol são semelhantes após administração por via intravenosa ou oral.

Absorção

Após administração oral, o fluconazol é bem absorvido e os níveis plasmáticos (e biodisponibilidade sistêmica) são superiores a 90% dos níveis alcançados após administração intravenosa. A absorção oral não é afectada pela ingestão concomitante de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas em jejum ocorrem entre 0,5 e 1,5 horas após a dose. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Noventa por cento dos níveis de estado estacionário são alcançados no dia 4-5 com doses múltiplas uma vez ao dia. A administração de uma dose de ataque (no dia 1) de duas vezes a dose diária usual permite que os níveis plasmáticos se aproximem de 90% dos níveis de estado de equilíbrio no dia 2.

Distribuição

O volume aparente de distribuição aproxima-se da água corporal total. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (11-12%).

O fluconazol atinge boa penetração em todos os fluidos corporais estudados. Os níveis de fluconazol na saliva e na expectoração são semelhantes aos níveis plasmáticos. Em pacientes com meningite fúngica, os níveis de fluconazol no LCR são aproximadamente 80% dos níveis plasmáticos correspondentes.

Altas concentrações cutâneas de fluconazol, acima das concentrações séricas, são alcançadas no estrato córneo, epiderme-derme e suor écrino. O fluconazol acumula-se no estrato córneo. Na dose de 50 mg uma vez ao dia, a concentração de fluconazol após 12 dias foi de 73 µg/g e 7 dias após a interrupção do tratamento a concentração ainda era de 5,8 µg/g. Na dose de 150 mg uma vez por semana, a concentração de fluconazol no estrato córneo no dia 7 foi de 23,4 µg/g e 7 dias após a segunda dose ainda foi de 7,1 µg/g.

A concentração de fluconazol nas unhas após 4 meses de 150 mg uma vez por semana foi de 4,05 µg/g em unhas saudáveis e 1,8 µg/g em unhas doentes; e o fluconazol ainda era mensurável em amostras de unhas 6 meses após o término da terapia.

Biotransformação

O fluconazol é metabolizado apenas em menor grau. De uma dose radioactiva, apenas 11% é excretada na forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor moderado das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol também é um forte inibidor da isoenzima CYP2C19.

Eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática do fluconazol é de aproximadamente 30 horas. A principal via de excreção é renal, com aproximadamente 80% da dose administrada

aparecendo na urina como medicamento inalterado. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há evidência de metabólitos circulantes. A longa meia-vida de eliminação plasmática fornece a base para a terapia de dose única para candidíase vaginal, uma vez ao dia e uma vez por semana para outras indicações.

Farmacocinética na insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave, (TFG < 20 ml/min) a meia-vida aumentou de 30 para 98 horas. Conseqüentemente, a redução da dose é necessária. O fluconazol é removido por hemodiálise e, em menor grau, por diálise peritoneal. Após três horas de sessão de hemodiálise, cerca de 50% do fluconazol é eliminado do sangue.

Farmacocinética durante a lactação

Um estudo farmacocinético em dez mulheres lactantes, que interromperam temporária ou permanentemente a amamentação de seus bebês, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno por 48 horas após uma dose única de 150 mg de fluconazol. O fluconazol foi detectado no leite materno em uma concentração média de aproximadamente 98% daquelas no plasma materno. O pico médio de concentração no leite materno foi de 2,61 mg/L em 5,2 horas após a dose. A dose infantil diária estimada de fluconazol a partir do leite materno (assumindo um consumo médio de leite de 150 ml/kg/dia) com base no pico médio de concentração de leite é de 0,39 mg/kg/dia, que é aproximadamente 40% da dose neonatal recomendada (< 2 semanas de idade) ou 13% da dose infantil recomendada para candidíase mucosa.

Farmacocinética em crianças

Os dados farmacocinéticos foram avaliados para 113 pacientes pediátricos de 5 estudos; 2 estudos de dose única, 2 estudos de dose múltipla e um estudo em recém-nascidos prematuros. Os dados de um estudo não foram interpretáveis devido a mudanças no caminho da formulação ao longo do estudo. Dados adicionais estavam disponíveis a partir de um estudo de uso compassivo.

Após a administração de 2 - 8 mg/kg de fluconazol a crianças com idades compreendidas entre os 9 meses e os 15 anos, foi encontrada uma AUC de cerca de 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ por unidades de dose de 1 mg/kg. A meia-vida de eliminação plasmática média do fluconazol variou entre 15 e 18 horas e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Uma meia-vida de eliminação plasmática de fluconazol mais alta de aproximadamente 24 horas foi encontrada após uma dose única. Isso é comparável com a meia-vida de eliminação plasmática do fluconazol após administração única de 3 mg/kg iv a crianças de 11 dias a 11 meses de idade. O volume de distribuição nesta faixa etária foi de cerca de 950 ml/kg.

A experiência com fluconazol em recém-nascidos está limitada a estudos farmacocinéticos em recém-nascidos prematuros. A idade média da primeira dose foi de 24 horas (variação 9-36 horas) e peso médio ao nascer foi de 0,9 Kg (variação 0,75-1,10 Kg) para 12 recém-nascidos pré-termo com gestação média em torno de 28 semanas. Sete pacientes completaram o protocolo; um máximo de cinco infusões intravenosas de 6 mg/kg de fluconazol foram administrados a cada 72 horas. A meia-vida média (horas) foi de 74 (intervalo 44-185) no dia 1, que diminuiu com o tempo para uma média de 53 (intervalo 30-131) no dia 7 e 47 (intervalo 27-68) no dia 13. área sob a curva (micrograma.h/ml) foi de 271 (intervalo 173-385) no dia 1 e aumentou com uma média de 490 (intervalo 292-734) no dia 7 e diminuiu com uma média de 360 (intervalo 167-566) no dia 13.

Farmacocinética em idosos

Um estudo farmacocinético foi realizado em 22 indivíduos, com 65 anos de idade ou mais, recebendo uma dose oral única de 50 mg de fluconazol. Dez desses pacientes estavam recebendo diuréticos concomitantemente. A C_{max} foi de 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e ocorreu 1,3 horas após a dose. A AUC média foi de $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, e a meia-vida terminal média foi de 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos reportados para voluntários jovens normais do sexo masculino. A coadministração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou C_{max} . Além disso,

a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de medicamento recuperada inalterada na urina (0-24 h, 22%) e as estimativas da depuração renal do fluconazol (0,124 ml/min/kg) para os idosos foram geralmente mais baixas do que os voluntários mais jovens. Assim, a alteração da disposição do fluconazol em idosos parece estar relacionada às características da função renal reduzida desse grupo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Carcinogênese

O fluconazol não mostrou evidência de potencial carcinogênico em camundongos e ratos tratados oralmente por 24 meses com doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2-7 vezes a dose humana recomendada). Ratos machos tratados com 5 e 10 mg/kg/dia tiveram uma incidência aumentada de adenomas hepatocelulares.

Mutagênese

O fluconazol, com ou sem activação metabólica, foi negativo nos testes de mutagenicidade em 4 cepas de *Salmonella typhimurium* e no sistema de linfoma de camundongo L5178Y. Estudos citogenéticos *in vivo* (células da medula óssea murina, após administração oral de fluconazol) e *in vitro* (linfócitos humanos expostos a fluconazol a 1000 µg/ml) não mostraram evidência de mutações cromossômicas.

Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afetou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas tratados oralmente com doses diárias de 5, 10 ou 20 mg/kg ou com doses parenterais de 5, 25 ou 75 mg/kg. Não houve efeitos fetais com 5 ou 10 mg/kg; aumentos nas variantes anatômicas fetais (costelas supranumerárias, dilatação da pelve renal) e atrasos na ossificação foram observados em 25 e 50 mg/kg e doses mais altas. Em doses variando de 80 mg/kg a

320 mg/kg, a embriofetalidade em ratos foi aumentada e as anormalidades fetais incluíram costelas onduladas, fenda palatina e ossificação craniofacial anormal.

O início do parto foi ligeiramente retardado com 20 mg/kg por via oral e distocia e prolongamento do parto foram observados em algumas mães com 20 mg/kg e 40 mg/kg por via intravenosa. Os distúrbios no parto foram refletidos por um leve aumento no número de filhotes natimortos e diminuição da sobrevivência neonatal nesses níveis de dose. Esses efeitos no parto são consistentes com a propriedade específica da espécie de redução de estrogênio produzida por altas doses de fluconazol. Tal alteração hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (ver secção 5.1).

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Talco Purificado BP

Estearato de Magnésio BP

Cápsulas EHG tamanho "0" Tampa roxa/corpo creme.

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

As capsulas de Fluconazol 200 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 capsulas e em blisters de 10 capsulas, embalados numa caixinha contendo 10 blisters.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

J6225

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

08 de Janeiro de 2021

10. Data da revisão do texto