

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diflucan 10 mg/ml pó para suspensão oral

Diflucan 40 mg/ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de suspensão reconstituída contém 10 mg de fluconazol.

Excipientes com efeitos conhecidos: 0,58 g de sacarose, 1,13 mg de sódio e 2,38 mg de benzoato de sódio por ml de suspensão reconstituída.

1 ml de suspensão reconstituída contém 40 mg de fluconazol.

Excipientes com efeitos conhecidos: 0,55 g de sacarose e 2,38 mg de benzoato de sódio por ml de suspensão reconstituída.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó para suspensão oral branco a esbranquiçado que origina, após reconstituição, uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diflucan está indicado nas seguintes infeções fúngicas (ver secção 5.1).

Diflucan está indicado nos adultos para o tratamento de:

- Meningite criptocócica (ver secção 4.4).
- Coccidioidomicose (ver secção 4.4).
- Candidíase invasiva.
- Candidíase das mucosas incluindo candidíase orofaríngea, esofágica, candidúria e a candidíase crónica mucocutânea.
- Candidíase oral crónica atrófica (lesão bucal provocada por prótese dentária) se a higiene dentária ou tratamento tópico são insuficientes.
- Candidíase vaginal, aguda ou recorrente, quando o tratamento local não é apropriado.
- *Balanite* provocada por *Candida* quando o tratamento local não é apropriado.
- Dermatomicoses incluindo *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* e candidíase dérmica quando o tratamento sistémico é indicado.
- *Tinea unguium* (onicomicose) quando não são considerados apropriados outros fármacos.

Diflucan está indicado nos adultos para a profilaxia de:

- Recidiva da meningite criptocócica em doentes com um risco elevado de recorrência.
- Recidiva da candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infetados com o VIH que estão em alto risco de terem uma recidiva.
- Reduzir a incidência da candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano).
- Profilaxia de candidíases em doentes com neutropenia prolongada [tais como doentes com neoplasias malignas hematológicas a fazerem quimioterapia ou doentes a receberem transplante de células progenitoras hematopoéticas (ver secção 5.1)].

Diflucan está indicado em recém-nascidos de termo, lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes com idades entre os 0 e 17 anos:

O Diflucan é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e profilaxia de candidíases em doentes imunocomprometidos. O Diflucan pode ser utilizado como tratamento de manutenção para prevenir recidivas de meningite criptocócica em crianças com um elevado risco de recorrência (ver secção 4.4).

A terapêutica pode ser instituída antes de serem conhecidos os resultados das culturas ou de outros estudos laboratoriais, no entanto, uma vez os resultados disponíveis, a terapêutica anti-infeciosa deve ser ajustada em conformidade.

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado dos medicamentos antifúngicos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser baseada na natureza e gravidade da infeção fúngica. O tratamento de infeções que requerem doses múltiplas deve ser continuado até os parâmetros clínicos ou os testes laboratoriais indicarem que a infeção fúngica ativa desapareceu. Um período de tratamento inadequado pode levar à recorrência da infeção ativa.

Adultos

| <u>Indicação</u> | | <u>Posologia</u> | <u>Duração do tratamento</u> |
|-------------------------|--|---|--|
| Criptococose | - Tratamento da meningite criptocócica | Dose de carga: 400 mg no Dia 1 Dose subsequente: 200 mg a 400 mg uma vez por dia | Habitualmente pelo menos 6 a 8 semanas. Nas infeções que põem a vida em risco a dose pode ser aumentada para 800 mg |
| | - Tratamento de manutenção para prevenir recidiva de meningite | 200 mg uma vez por dia | Indefinidamente a uma dose diária de 200 mg |

| <u>Indicação</u> | | <u>Posologia</u> | <u>Duração do tratamento</u> |
|---|--|--|--|
| | criptocócica em doentes com risco elevado de recorrência | | |
| Coccidioidomicose | | 200 mg a 400 mg uma vez por dia | 11 meses até 24 meses ou por mais tempo dependendo do doente. 800 mg por dia pode ser considerado em certas infeções e particularmente na doença meningea |
| Candidíase invasiva | | Dose de carga: 800 mg no Dia 1 Dose subsequente: 400 mg uma vez por dia | No geral a duração de tratamento recomendada para a candidemia é de 2 semanas após o primeiro resultado negativo da cultura do sangue e resolução dos sinais e sintomas atribuíveis à candidemia |
| Tratamento da candidíase das mucosas | - Candidíase orofaríngea | Dose de carga: 200 mg a 400 mg no Dia 1 Dose subsequente: 100 mg a 200 mg uma vez por dia | 7 a 21 dias (até a candidíase orofaríngea estar em remissão). Períodos mais longos podem ser utilizados em doentes com a função imune gravemente comprometida |
| | - Candidíase esofágica | Dose de carga: 200 mg a 400 mg no Dia 1 Dose subsequente: 100 mg a 200 mg uma vez por dia | 14 a 30 dias (até a candidíase esofágica estar em remissão). Períodos mais longos podem ser utilizados em doentes com a função imune gravemente comprometida |
| | - Candidúria | 200 mg a 400 mg uma vez por dia | 7 a 21 dias. Períodos mais longos podem ser utilizados em doentes com a função imune gravemente comprometida |
| | - Candidíase | 50 mg uma vez por | 14 dias |

| <u>Indicação</u> | | <u>Posologia</u> | <u>Duração do tratamento</u> |
|--|---|--|--|
| | crónica atrofíca | dia | |
| | - Candidíase crónica mucocutânea | 50 mg a 100 mg uma vez por dia | Até 28 dias. Períodos mais longos dependendo tanto da gravidade da infeção ou compromisso imunitário subjacente e infeção |
| Prevenção da recidiva da candidíase das mucosas em doentes infetados com VIH e que têm um risco elevado de ter uma recidiva | - Candidíase orofaríngea | 100 a 200 mg uma vez por dia ou 200 mg 3 vezes por semana | Um período indefinido para doentes com supressão imune crónica |
| | - Candidíase esofágica | 100 mg a 200 mg uma vez por dia ou 200 mg 3 vezes por semana | Um período indefinido para doentes com supressão imune crónica |
| Candidíase genital | - Candidíase vaginal aguda - Balanite por <i>Candida</i> | 150 mg | Dose única |
| | - Tratamento e profilaxia de candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano) | 150 mg cada 3 dias num total de 3 doses (dia 1, 4 e 7) seguidos de 150 mg uma vez por semana, dose de manutenção | Dose de manutenção: 6 meses |
| Dermatomicoses | - <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infeções por <i>Candida</i> | 150 mg uma vez por semana ou 50 mg uma vez por dia | 2 a 4 semanas, na <i>tinea pedis</i> poderão ser necessárias até 6 semanas |
| | - <i>tinea versicolor</i> | 300 mg a 400 mg uma vez por semana | 1 a 3 semanas |
| | | 50 mg uma vez por dia | 2 a 4 semanas |
| | - <i>tinea unguium</i> (onicomicose) | 150 mg uma vez por semana | O tratamento deve ser continuado até a unha infetada ser substituída (unha não infetada a crescer). O novo crescimento das unhas das mãos e dos pés normalmente necessita de 3 a 6 meses e de 6 a 12 meses, respetivamente. No entanto, a taxa de crescimento pode |

| <u>Indicação</u> | | <u>Posologia</u> | <u>Duração do tratamento</u> |
|--|--|---------------------------------|--|
| | | | variar largamente entre os indivíduos e com a idade. Após um longo tratamento eficaz de infecções crónicas, as unhas ocasionalmente ficam desfiguradas |
| Profilaxia de infeções por <i>Candida</i> em doentes com uma neutropenia prolongada | | 200 mg a 400 mg uma vez por dia | O tratamento deve começar vários dias antes do aparecimento antecipado de neutropenia e continuar durante 7 dias após recuperação da neutropenia após a contagem dos neutrófilos subir acima de 1000 células por mm ³ |

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

Diflucan é excretado principalmente na urina sob a forma inalterada da substância ativa. Não são necessários ajustes no tratamento de dose única. Em doentes (incluindo a população pediátrica) com compromisso da função renal que estão a ser tratados com doses múltiplas de fluconazol, uma dose inicial de 50 a 400 mg deve ser dada, 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 tabela seguinte:

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

Doentes a fazer hemodiálise devem receber 100% da dose recomendada após cada sessão de hemodiálise; nos dias em que não fazem diálise, os doentes devem receber uma dose reduzida de acordo com a sua depuração da creatinina.

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A dose máxima de 400 mg por dia não deve ser ultrapassada na população pediátrica.

Como acontece nas infeções semelhantes nos adultos, a duração do tratamento é baseada na resposta clínica e micológica. O Diflucan é administrado como uma dose única diária.

Para doentes pediátricos com compromisso da função renal, ver dose em “*Compromisso renal*”. Não foi estudada a farmacocinética do fluconazol na população pediátrica com insuficiência renal (para os “*Recém-nascidos de termo*” que normalmente apresentam uma imaturidade renal primária, por favor ver abaixo).

Lactentes, crianças pequenas e crianças (dos 28 dias aos 11 anos de idade):

| Indicação | Posologia | Recomendação |
|---|---|---|
| - Candidíase das mucosas | Dose inicial: 6 mg/kg Dose subsequente: 3 mg/kg uma vez por dia | A dose inicial pode ser utilizada no primeiro dia de modo a atingir os níveis do estado estacionário mais rapidamente |
| - Candidíase invasiva - Meningite criptocócica | Dose: 6 a 12 mg/kg uma vez por dia | Depende da gravidade da doença |
| - Tratamento de manutenção para prevenção da meningite criptocócica em crianças com um risco elevado de recidiva. | Dose: 6 mg/kg uma vez por dia | Depende da gravidade da doença |
| - Profilaxia de <i>Candida</i> em doentes imunocomprometidos | Dose: 3 a 12 mg/kg uma vez por dia | Depende da extensão e duração da neutropenia induzida (ver posologia dos Adultos) |

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade):

Dependendo do peso e do desenvolvimento da puberdade, o médico prescriptor necessitará de avaliar que posologia (adultos ou crianças) é a mais apropriada. Dados clínicos indicam que as crianças têm uma depuração de fluconazol mais elevada que a observada nos adultos. Uma dose de 100, 200 e 400 mg no adulto corresponde a 3, 6 e 12 mg/kg de dose nas crianças para obter uma exposição sistémica comparável.

Não foi estabelecida a segurança e eficácia na população pediátrica na candidíase genital. Dados de segurança atuais disponíveis para outras indicações terapêuticas pediátricas, estão descritos na secção 4.8. Se o tratamento para a candidíase genital é imperativo nos adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade), a posologia deve ser a mesma que a posologia dos adultos.

Recém-nascidos de termo (0 aos 27 dias):

Os recém-nascidos excretam o fluconazol lentamente. Há poucos dados de farmacocinética para suportar a posologia em recém-nascidos de termo (ver secção 5.2).

| Grupo de idades | Posologia | Recomendação |
|---|---|---|
| Recém-nascidos de termo (0 aos 14 dias) | A mesma dose em mg/kg dos lactentes, crianças pequenas e crianças, deve ser | Não deve ser ultrapassada a dose máxima de 12 mg/kg cada 72 h |

| <u>Grupo de idades</u> | <u>Posologia</u> | <u>Recomendação</u> |
|--|--|---|
| | administrada cada 72 h | |
| Recém-nascidos de termo (dos 15 aos 27 dias) | A mesma dose em mg/kg dos lactentes, crianças pequenas e crianças, deve ser administrada cada 48 h | Não deve ser ultrapassada a dose máxima de 12 mg/kg cada 48 h |

Modo de administração

O Diflucan pode ser administrado quer por via oral (cápsulas, pó para suspensão oral) quer por perfusão intravenosa (solução para perfusão), a via de administração depende do estado clínico do doente. Na passagem da via intravenosa para a via 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 é adaptada para utilização em lactentes e crianças pequenas. Estão disponíveis formulações líquidas orais de fluconazol que são mais adequadas para esta população.

O Diflucan pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. Após reconstituição, a suspensão reconstituída irá dar uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

Para conversão da dose de pó para suspensão oral de mg/ml para ml/kg de peso corporal para doentes pediátricos, ver secção 6.6.

Para doentes adultos, calcule a dose em ml para administrar de acordo com a posologia recomendada em mg e de acordo com a dosagem do medicamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a compostos azólicos relacionados ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A coadministração de terfenadina está contraindicada em doentes medicados com Diflucan em doses múltiplas iguais ou superiores a 400 mg por dia com base nos resultados de um estudo de interação de doses múltiplas. A coadministração de outros fármacos que prolongam o intervalo QT e que são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP)3A4, tais como a cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina e eritromicina está contraindicada em doentes em tratamento com fluconazol (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tinea capitis

O fluconazol tem sido estudado para o tratamento da *tinea capitis* em crianças. Foi demonstrado que não foi superior à griseofulvina e a taxa global de eficácia foi menos de 20%. Pelo que o Diflucan não deve ser utilizado na *tinea capitis*.

Criptococose

É limitada a evidência de eficácia do fluconazol no tratamento da criptococose noutros locais (por ex., criptococose pulmonar e cutânea), o que impede recomendações de doses.

Micoses profundas endémicas

É limitada a evidência de eficácia do fluconazol no tratamento de outras formas de micoses endémicas como a paracoccidioidomycose, esporotricose linfocutânea e histoplasmose, o que impede recomendações de dose específicas.

Sistema renal

O Diflucan deve ser administrado com precaução em doentes com disfunção renal (ver secção 4.2).

Insuficiência suprarrenal

Sabe-se que o cetoconazol causa insuficiência suprarrenal, e este acontecimento, embora raramente, também pode estar associado ao fluconazol. Insuficiência suprarrenal relacionada com o tratamento concomitante com prednisona, ver secção 4.5 "O efeito de fluconazol noutros fármacos".

Sistema hepatobiliar

O Diflucan deve ser administrado com precaução em doentes com disfunção hepática.

O Diflucan foi associado a casos raros de toxicidade hepática grave incluindo casos de morte, principalmente em doentes com situações clínicas subjacentes graves. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não foi observada relação evidente com a dose diária total, duração do tratamento, género ou idade do doente. A hepatotoxicidade do fluconazol é habitualmente reversível com a interrupção do tratamento.

Os doentes que apresentem testes de função hepática alterados durante o tratamento com fluconazol têm de ser rigorosamente monitorizados no sentido de pesquisar o desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O doente deve ser informado dos sintomas sugestivos de efeitos hepáticos graves (astenia significativa, anorexia, náuseas persistentes, emese e icterícia). O tratamento com fluconazol deve ser imediatamente descontinuado e o doente deve consultar um médico.

Sistema cardiovascular

Alguns azóis, incluindo o fluconazol, têm sido associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O fluconazol causa prolongamento do intervalo QT através da inibição da corrente de retificação rápida da corrente tardia do potássio (I_{Kr}). O prolongamento do intervalo QT provocado por outros medicamentos (como a amiodarona) pode ser amplificado através da inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em doentes a receber tratamento com Diflucan. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos fatores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações eletrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição. Os doentes com hipocalémia e insuficiência cardíaca avançada têm um risco aumentado para a ocorrência de arritmias ventriculares e *torsades de pointes* potencialmente fatais.

O Diflucan deve ser administrado com precaução em doentes que apresentem condições potencialmente pró-arrítmicas. A coadministração de outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e que são metabolizados através do citocromo P450 (CYP) 3A4 está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5).

Halofantrina

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

Reações dermatológicas

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reações cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. Os doentes com SIDA estão mais sujeitos a desenvolverem reações cutâneas graves a muitos fármacos. Se no decurso do tratamento da infeção fúngica superficial se verificar uma erupção cutânea imputável ao fluconazol, o tratamento deve ser interrompido. Se os doentes com infeções fúngicas invasivas/sistémicas desenvolverem erupções cutâneas, devem ser monitorizados de perto e o tratamento com fluconazol deve ser interrompido caso desenvolvam lesões *vesiculares* ou *eritema* multiforme.

Hipersensibilidade

Foram notificados casos raros de anafilaxia (ver secção 4.3).

Citocromo P450

O fluconazol é um inibidor moderado do CYP2C9 e do CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor potente do CYP2C19. Os doentes tratados concomitantemente com Diflucan e com outros fármacos com uma estreita janela terapêutica e metabolizados 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 deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

Excipientes

Diflucan pó para suspensão oral contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. As doses de 10 ml contêm 5,5 g ou mais de açúcar. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com diabetes *mellitus*. Este medicamento pode ser prejudicial para os dentes se for utilizado por períodos superiores a 2 semanas.

Diflucan pó para suspensão oral contém benzoato de sódio. O frasco de 60 ml contém 83 mg de benzoato de sódio em cada frasco que é equivalente a 2,38 mg/ml. O frasco de 175 ml contém 238 mg de benzoato de sódio por frasco que é equivalente a 2,38 mg/ml.

O benzoato de sódio pode aumentar a icterícia (coloração amarela da pele e dos olhos) em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

Quando reconstituído, Diflucan 10 mg/ml pó para suspensão oral contém 1,13 mg de sódio por ml. Isso equivale a 4,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Quando reconstituído, Diflucan 40 mg/ml pó para suspensão oral contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 20 ml (dose máxima recomendada), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É contraindicada a utilização concomitante com os seguintes fármacos:

Cisaprida: Têm sido notificados acontecimentos cardíacos incluindo *torsades de pointes* em doentes a quem o fluconazol e a cisaprida foram coadministrados. Um estudo controlado demonstrou que a administração concomitante de 200 mg de fluconazol, uma vez por dia, e cisaprida, 20 mg, quatro vezes por dia, provocava um aumento significativo dos níveis plasmáticos de cisaprida e o prolongamento do intervalo QT. Está contraindicado o tratamento concomitante com fluconazol e cisaprida (ver secção 4.3).

Terfenadina: Foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de disritmias cardíacas graves secundárias ao prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com antifúngicos azólicos em associação com terfenadina. Um estudo em que foi utilizada uma dose diária de 200 mg de fluconazol não conseguiu demonstrar um prolongamento do intervalo QTc. Um outro estudo com uma dose diária de 400 mg e 800 mg de fluconazol demonstrou que o fluconazol administrado em doses iguais ou superiores a 400 mg por dia, aumenta significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina quando administrados concomitantemente. Está contraindicada a utilização concomitante de fluconazol em doses iguais ou superiores a 400 mg e terfenadina (ver secção 4.3). A coadministração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia e terfenadina deve ser cuidadosamente monitorizada.

Astemizol: A administração concomitante de fluconazol e astemizol pode diminuir a depuração do astemizol, resultando no aumento das concentrações plasmáticas deste fármaco que, pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *torsade de pointes*. A coadministração de fluconazol e astemizol está contraindicada (ver secção 4.3).

Pimozida: Embora não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol e pimozida pode resultar na inibição do metabolismo da pimozida. O aumento das concentrações plasmáticas da pimozida pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *torsade de pointes*. Está contraindicada a coadministração de fluconazol e pimozida (ver secção 4.3).

Quinidina: Embora não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com a quinidina pode resultar na inibição do metabolismo da quinidina. A utilização de quinidina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *torsade de pointes*. Está contraindicada a coadministração de fluconazol e quinidina (ver secção 4.3).

Eritromicina: A utilização concomitante de fluconazol e eritromicina potencia o aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes*) e consequentemente o de morte cardíaca súbita. A coadministração de fluconazol e eritromicina está contraindicada (ver secção 4.3).

Não pode ser recomendada a utilização concomitante com os seguintes fármacos:

Halofantrina: O fluconazol pode aumentar a concentração plasmática da halofantrina devido a um efeito inibitório no CYP3A4. A utilização concomitante do fluconazol e halofantrina potencia o aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes*) e consequentemente o de morte cardíaca súbita. Esta associação deve ser evitada (ver secção 4.4).

Utilização concomitante que deve ser feita com precaução:

Amiodarona: A administração concomitante do fluconazol com a amiodarona pode aumentar o prolongamento do intervalo QT. É necessária precaução se a utilização concomitante do fluconazol e amiodarona for necessária, especialmente com doses elevadas de fluconazol (800 mg).

A utilização concomitante dos seguintes fármacos leva a precauções e ajustes de dose:

O efeito de outros fármacos no fluconazol

Rifampicina: A administração concomitante de fluconazol e rifampicina resultou numa diminuição de 25% da AUC e 20% da semivida do fluconazol. Em doentes a receber concomitantemente rifampicina, deve considerar-se um aumento da dose de fluconazol.

Estudos de interação demonstraram que, quando o fluconazol por via oral é coadministrado com alimentos, cimetidina, antiácidos ou seguido de irradiação corporal total para o transplante de medula óssea, não ocorreu um compromisso clinicamente significativo de absorção do fluconazol.

Hidroclorotiazida: num estudo de interação farmacocinética, a coadministração de doses múltiplas de hidroclorotiazida em voluntários saudáveis em tratamento com fluconazol aumentou a concentração plasmática do fluconazol em 40%. Um efeito desta magnitude não deverá implicar uma alteração regime posológico de fluconazol nos indivíduos que estão a ser tratados concomitantemente com diuréticos.

O efeito de fluconazol noutros fármacos

O fluconazol é um inibidor moderado das isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). O fluconazol é também um inibidor potente da isoenzima CYP2C19. Adicionalmente às interações observadas/documentadas abaixo indicadas, existe um risco de aumento da concentração plasmática de outros compostos metabolizados pelo CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 coadministrados com fluconazol. Deste modo, deve-se ter precaução quando se utilizam estas associações e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. O efeito inibidor da enzima pelo fluconazol persiste 4-5 dias após a descontinuação do tratamento com fluconazol devido à sua longa semivida (ver secção 4.3).

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 microgramas/kg) em voluntários saudáveis a AUC₁₀ duplicou, provavelmente através da inibição do CYP3A4. Pode ser necessário um ajuste de dose do alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: O fluconazol aumenta o efeito da amitriptilina e nortriptilina. A 5-nortriptilina e/ou S-amitriptilina podem ser medidas no início da terapêutica combinada e após uma semana. Se necessário, devem ajustar-se as doses de amitriptilina/nortriptilina.

Anfotericina B: A administração concomitante de fluconazol e anfotericina B em ratinhos infetados normais e imunodeprimidos demonstrou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na infeção sistémica por *C. albicans*, nenhuma interação na infeção intracraniana com *Cryptococcus neoformans*, e antagonismo dos dois fármacos na infeção

sistêmica com *Aspergillus fumigatus*. Desconhece-se a significância clínica dos resultados obtidos nestes estudos.

Anticoagulantes: Na experiência de pós-comercialização, e tal como acontece com outros antifúngicos azólicos foram notificados alguns acontecimentos hemorrágicos (equimoses, epistaxis, hemorragias gastrointestinais, hematúria e melenas) associados ao aumento do tempo de protrombina em doentes a receber terapêutica concomitante de fluconazol e varfarina. Durante o tratamento concomitante com fluconazol e varfarina o tempo de protrombina duplicou, provavelmente devido a uma inibição do metabolismo da varfarina através do CYP2C9. Em doentes em tratamento com anticoagulantes do tipo cumarínico ou indanediona concomitantemente com fluconazol o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorizado. Pode ser necessário ajuste de dose do anticoagulante.

Benzodiazepinas (curta duração de ação), i.e. midazolam, triazolam: Após a administração de midazolam por via oral a doentes medicados com fluconazol ocorreram aumentos significativos das concentrações de midazolam e dos efeitos psicomotores. A administração concomitante de fluconazol 200 mg e midazolam 7,5 mg por via oral aumentou a AUC e a semivida do midazolam em 3,7 e 2,2 vezes, respetivamente. 200 mg de fluconazol por dia concomitantemente com 0,25 mg de triazolam por via oral aumentaram a AUC e a semivida do triazolam em 4,4 e 2,3 vezes, respetivamente. Foram observados efeitos potenciadores e prolongados do triazolam em tratamento concomitante com o fluconazol. Se for necessária terapêutica concomitante de benzodiazepinas em doentes em tratamento com fluconazol, deve ser tida em consideração a diminuição da dosagem de benzodiazepinas e os doentes devem ser monitorizados apropriadamente.

Carbamazepina: O fluconazol inibe o metabolismo da carbamazepina e foi observado um aumento de 30% da carbamazepina sérica. Existe o risco de desenvolvimento de toxicidade devida à carbamazepina. Pode ser necessário ajuste posológico da carbamazepina, dependendo das medições da concentração/efeito.

Bloqueadores dos canais de cálcio: Alguns antagonistas dos canais de cálcio (nifedipina, isradipina, amlodipina, verapamil e felodipina) são metabolizados pelo CYP3A4. O fluconazol tem o potencial para aumentar a exposição sistêmica dos antagonistas dos canais do cálcio. Recomenda-se uma monitorização frequente dos acontecimentos adversos.

Celecoxib: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (200 mg diários) e celecoxib (200 mg), a C_{max} e AUC do celecoxib aumentou em 68% e 134%, respetivamente. Pode ser necessário a utilização de metade da dose de celecoxib quando combinado com fluconazol.

Ciclofosfamida: A terapêutica concomitante de ciclofosfamida e fluconazol resulta num aumento da bilirrubina sérica e creatinina sérica. Esta associação pode ser utilizada tendo em elevada consideração o risco de aumento da bilirrubina sérica e creatinina sérica.

Fentanilo: Foi notificado um caso fatal de intoxicação com fentanilo devido a uma possível interação entre o fentanilo e o fluconazol. Além disso, foi demonstrado em voluntários saudáveis que o fluconazol atrasou significativamente a eliminação do fentanilo. A concentração elevada de fentanilo pode levar a depressão respiratória. Os doentes têm de ser monitorizados cuidadosamente para o risco potencial de depressão respiratória. Pode ser necessário ajuste posológico do fentanilo.

Inibidores da HMG-CoA reductase: O risco de miopatia e rabdomiólise aumenta quando o fluconazol é coadministrado com os inibidores da HMG-CoA reductase metabolizados pelo CYP3A4, tais como a atorvastatina e sinvastatina, ou pelo CYP2C9, tais como a fluvastatina. Se for necessária terapêutica concomitante, o doente deve ser observado para detetar sintomas de miopatia e rabdomiólise e os níveis de creatina quinase devem ser monitorizados. Deve-se descontinuar o tratamento com inibidores da HMG-CoA reductase se se observar um aumento acentuado da creatina quinase ou se for diagnosticado ou houver suspeita de miopatia/rabdomiólise.

Ibrutinib: Inibidores moderados do CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de ibrutinib e podem aumentar o risco de toxicidade. Se não for possível evitar a associação, a dose de ibrutinib reduz-se para 280 mg uma vez por dia (duas cápsulas) durante a utilização do inibidor e faz-se uma monitorização clínica cuidadosa.

Ivacaftor: A coadministração com ivacaftor, um potenciador do regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), aumenta a exposição ao ivacaftor em 3 vezes e a exposição ao hidroximetil-ivacaftor (M1) em 1,9 vezes. É recomendada a redução da dose de ivacaftor para 150 mg uma vez por dia em doentes a tomar concomitantemente inibidores moderados do CYP3A, tais como o fluconazol e a eritromicina.

Olaparib: Inibidores moderados do CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de olaparib, pelo que a utilização concomitante não é recomendada. Se não for possível evitar a associação, deve-se limitar a dose de olaparib a 200 mg duas vezes por dia.

Imunossuppressores (i.e. ciclosporina, everolímus, sirolímus e tacrolímus):

Ciclosporina: O fluconazol aumenta significativamente a concentração e a AUC da ciclosporina. Durante o tratamento concomitante com 200 mg de fluconazol diários e ciclosporina (2,7 mg/kg/dia) houve um aumento de 1,8 vezes da AUC da ciclosporina. Pode ser utilizada esta associação, reduzindo a dose de ciclosporina em função da sua concentração.

Everolímus: Apesar de não estar estudado *in vivo* ou *in vitro*, o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas do everolímus através da inibição do CYP3A4.

Sirolímus: O fluconazol aumenta as concentrações plasmáticas do sirolímus provavelmente por inibição do seu metabolismo através do CYP3A4 e glicoproteína P. Esta combinação pode ser utilizada com um ajuste da dose de sirolímus, dependendo das medições da concentração/efeito.

Tacrolímus: O fluconazol pode aumentar as concentrações séricas do tacrolímus administrado oralmente até 5 vezes devido à inibição do metabolismo do tacrolímus através do CYP3A4 nos intestinos. Não se observaram alterações farmacocinéticas significativas quando o tacrolímus é administrado intravenosamente. Os níveis elevados de tacrolímus têm sido associados a nefrotoxicidade. Deve ser reduzida a dose de tacrolímus administrado oralmente em função da sua concentração.

Losartan: O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito ativo (E-3174), responsável por grande parte do antagonismo do recetor da angiotensina II que ocorre durante o tratamento com losartan. Os doentes devem ter a sua pressão arterial monitorizada continuamente.

Metadona: O fluconazol pode aumentar as concentrações séricas da metadona. Pode ser necessário ajuste posológico da metadona.

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): A C_{max} e AUC do flurbiprofeno aumentaram em 23% e 81%, respetivamente, quando coadministrado com o fluconazol comparativamente à administração isolada de flurbiprofeno. Analogamente, a C_{max} e AUC do isómero farmacologicamente ativo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram 15% e 82%, respetivamente, quando o fluconazol foi coadministrado com ibuprofeno racémico (400 mg), comparativamente à administração isolada de ibuprofeno racémico.

Apesar de não ter sido especificamente estudado, o fluconazol tem potencial para aumentar a exposição sistémica de outros AINEs que são metabolizados pelo CYP2C9 (por ex. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). É recomendada uma monitorização frequente para a deteção de acontecimentos adversos e toxicidade relacionadas com os AINEs. Pode ser necessário o ajuste posológico dos AINEs.

Fenitoína: O fluconazol inibe o metabolismo hepático da fenitoína. A administração concomitante repetida de 200 mg de fluconazol e 250 mg de fenitoína intravenosamente, causou um aumento da AUC₂₄ da fenitoína em 75% e C_{min} em 128%. Com a coadministração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

Prednisona: Foi notificado um caso de um doente recetor de um transplante hepático tratado com prednisona que desenvolveu insuficiência aguda da suprarrenal quando foi interrompido um tratamento de três meses com fluconazol. A descontinuação do fluconazol provocou provavelmente o aumento da atividade do CYP3A4, que levou ao aumento do metabolismo da prednisona. Os doentes em terapêutica prolongada com fluconazol e prednisona devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de insuficiência das suprarrenais quando o fluconazol é descontinuado.

Rifabutina: O fluconazol aumenta as concentrações séricas da rifabutina, levando a um aumento da AUC da rifabutina até 80%. Têm sido notificados casos de uveíte em doentes a quem o fluconazol e a rifabutina foram coadministrados. Na terapêutica combinada, deve-se ter em consideração os sintomas de toxicidade por rifabutina.

Saquinavir: O fluconazol aumenta a AUC e C_{max} do saquinavir em aproximadamente 50% e 55%, respetivamente, devido à inibição do metabolismo hepático do saquinavir pelo CYP3A4 e inibição da glicoproteína P. Não foi estudada a interação saquinavir/ritonavir que poderá ser mais marcada. Pode ser necessário o ajuste posológico de saquinavir.

Sulfonilureias: O fluconazol demonstrou prolongar a semivida sérica das sulfonilureias orais (por ex., cloropropamida, glibenclamida, glipizida e tolbutamida), quando administrado concomitantemente, em voluntários saudáveis. Os níveis sanguíneos de glucose devem ser frequentemente monitorizados e é recomendada uma redução apropriada da dose da sulfonilureia durante a coadministração.

Teofilina: Num estudo de interação, controlado por placebo, a administração de 200 mg diários de fluconazol, durante 14 dias, resultou numa diminuição de 18% na depuração plasmática média da teofilina. Os doentes que estejam a ser medicados com doses elevadas de teofilina ou que, por outros motivos, estejam em risco elevado de toxicidade pela teofilina, deverão ser

observados no que se refere a sinais de toxicidade devidos à teofilina enquanto medicados com fluconazol. O tratamento deve ser modificado se surgirem sinais de toxicidade.

Tofacitinib: A exposição ao tofacitinib é aumentada quando o tofacitinib é coadministrado com medicamentos que resultam na inibição moderada do CYP3A4 e inibição forte do CYP2C19 (por ex., fluconazol). Por conseguinte, é recomendada uma redução da dosagem de tofacitinib para 5 mg uma vez ao dia quando é administrado concomitantemente com estes medicamentos.

Alcaloides da vinca: Apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcaloides da vinca (por ex., vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, que é possível devido ao efeito inibitório do CYP3A4.

Vitamina A: Com base na notificação de um caso de um doente a fazer terapêutica combinada com ácido all-trans retinoico (uma forma ácida da vitamina A) e fluconazol, desenvolveram-se efeitos adversos relacionados com o SNC na forma de pseudotumor cerebral, que desapareceu após a descontinuação do tratamento com fluconazol. Esta combinação pode ser utilizada mas deve-se ter atenção à incidência de efeitos indesejáveis relacionados com o SNC.

Voriconazol: (inibidores CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4): Coadministração de voriconazol por via oral (400 mg de 12 em 12 h durante 1 dia, depois 200 mg de 12 em 12 h durante 2,5 dias) e fluconazol por via oral (400 mg no dia 1, depois 200 mg cada 24 h) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultou num aumento na C_{max} e AUC do voriconazol numa média de 57% (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC 90%: 40%, 128%), respetivamente. Não foi estabelecida a dose reduzida e/ou frequência do voriconazol e fluconazol que eliminem este efeito. É recomendada a monitorização dos acontecimentos adversos associados ao voriconazol se este for utilizado sequencialmente após o fluconazol.

Zidovudina: O fluconazol aumenta a C_{max} e AUC da zidovudina em 84% e 74%, respetivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semivida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente 128% após a terapêutica combinada com fluconazol. Os doentes a quem foi administrada esta combinação devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de reações adversas com a zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

Azitromicina: Um estudo aberto, aleatorizado cruzado, de 3 braços, em 18 voluntários saudáveis, avaliou o efeito de uma dose única de 1200 mg de azitromicina, por via oral, sobre a farmacocinética de uma dose única de 800 mg de fluconazol, por via oral, assim como os efeitos do fluconazol sobre a farmacocinética da azitromicina. Não se detetou interação farmacocinética significativa entre o fluconazol e a azitromicina.

Contracetivos orais: Foram realizados dois estudos farmacocinéticos com contracetivos orais combinados e doses múltiplas de fluconazol. Não se verificaram efeitos significativos nos níveis das hormonas no estudo efetuado com 50 mg de fluconazol, enquanto, com 200 mg diários, as AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respetivamente. Assim, não parece provável que o tratamento com doses múltiplas de fluconazol nestas posologias produza efeito sobre a eficácia dos contracetivos orais combinados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia das orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-humeral) em crianças cujas mães foram tratadas durante pelo menos 3 meses ou mais, com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para o tratamento da coccidioidomicose. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A não ser que seja estritamente necessário não devem ser utilizados na gravidez tratamentos de curta duração e doses padrão de fluconazol.

Não deve ser utilizado durante a gravidez fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamentos prolongados exceto para situações de infeções potencialmente fatais.

Amamentação

O fluconazol passa para o leite materno e alcança concentrações semelhantes às concentrações plasmáticas (ver secção 5.2). A amamentação pode ser mantida após utilização de uma dose única de 150 mg de fluconazol. A amamentação não é recomendada após utilização repetida ou após uma dose elevada de fluconazol. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e saúde devem ser tidos em consideração juntamente com a necessidade clínica da mãe tomar Diflucan e quaisquer possíveis efeitos adversos na criança amamentada resultantes do Diflucan ou da doença subjacente da mãe.

Fertilidade

O fluconazol não afetou a fertilidade dos ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos do Diflucan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser advertidos sobre um potencial para vertigens ou convulsões (ver secção 4.8) enquanto tomam o Diflucan e devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se alguns destes sintomas ocorrerem.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentemente notificadas ($>1/100$ e $<1/10$) são cefaleias, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, fosfatase alcalina sérica aumentada e erupção cutânea.

As reações adversas seguintes foram observadas e notificadas durante o tratamento com Diflucan com as seguintes frequências: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ e $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| Classes de sistemas de órgãos | Frequente | Pouco frequente | Raros | Desconhecido |
|--------------------------------------|------------------|------------------------|--------------|---------------------|
|--------------------------------------|------------------|------------------------|--------------|---------------------|

| Classes de sistemas de órgãos | Frequente | Pouco frequente | Raros | Desconhecido |
|---|--|--|--|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | Anemia | Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia | |
| Doenças do sistema imunitário | | | Anafilaxia | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Diminuição do apetite | Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | Insónia, sonolência | | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleias | Convulsões, parestesia, tonturas, alterações do paladar | Tremores | |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | Vertigem | | |
| Cardiopatias | | | <i>Torsade de pointes</i> (ver secção 4.4), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4) | |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal, vômitos, diarreia, náuseas | Obstipação, dispepsia, flatulência, xerostomia | | |
| Afeções hepatobiliares | Alanina aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), aspartato aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), fosfatase alcalina sérica aumentada (ver secção 4.4) | Colestase (ver secção 4.4), icterícia (ver secção 4.4), bilirrubina aumentada (ver secção 4.4) | Falência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), alteração hepatocelular (ver secção 4.4) | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea (ver secção 4.4) | Erupção medicamentosa* (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido, sudorese aumentada | Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> (ver secção 4.4), exantema-pustuloso agudo generalizado (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia | Reação cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) |

| Classes de sistemas de órgãos | Frequente | Pouco frequente | Raros | Desconhecido |
|---|------------------|---|--------------|---------------------|
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | Mialgia | | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | Fadiga, mal-estar geral, astenia, febre | | |

* incluindo erupção medicamentosa fixa

População pediátrica

O padrão e a incidência de reações adversas e alterações laboratoriais registadas durante os ensaios clínicos em pediatria, excluindo a indicação candidíase genital, são comparáveis às observadas nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com o Diflucan. Foram descritos simultaneamente alucinações e comportamento paranoico.

No caso de sobredosagem, pode ser adequado o tratamento sintomático (com medidas de suporte e se necessário, lavagem gástrica).

O fluconazol é extensamente eliminado pela urina; a diurese forçada poderá aumentar a taxa de eliminação. Uma sessão de hemodiálise de três horas reduz os níveis plasmáticos para cerca de 50%.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.2 - Medicamentos anti-infecciosos. Antifúngicos.

Código ATC: J02A C01

Mecanismo de ação

O fluconazol é um antifúngico triazólico. O seu mecanismo de ação primário é a inibição do citocromo P-450 fúngico mediada pela 14 alfa-lanosterol demetilase, um passo essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. A acumulação de esteróis 14 alfa-metil está relacionada com a subsequente perda de ergosterol da membrana celular fúngica e pode ser responsável pela atividade antifúngica do fluconazol. O fluconazol demonstrou ser mais seletivo para as enzimas citocromo P-450 fúngicas do que para as enzimas do citocromo P-450 dos vários sistemas dos mamíferos.

Doses de fluconazol 50 mg por dia durante 28 dias não demonstraram afetar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteroides em mulheres com potencial para engravidar. Fluconazol 200 a 400 mg por dia não tem efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróis endógenos ou na resposta à estimulação da ACTH em voluntários masculinos saudáveis. Estudos de interação com a antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afetam o seu metabolismo.

Suscetibilidade *in vitro*:

In vitro, o fluconazol exibe uma atividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* demonstra um amplo intervalo de suscetibilidade enquanto a *C. krusei* é resistente ao fluconazol.

O fluconazol também possui uma atividade *in vitro* contra o *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* assim como nos fungos endêmicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em estudos com animais, existe uma correlação entre os valores CIM e a eficácia contra micoses experimentais devidas a *Candida* spp. Em estudos clínicos, existe uma relação 1:1 quase linear entre a AUC e a dose de fluconazol. Há também uma relação direta embora imperfeita entre a AUC ou dose e uma boa resposta clínica à candidíase oral e uma menor disseminação da candidemia ao tratamento. Uma cura semelhante é menos provável para infecções causadas por estirpes com uma CIM mais elevada ao fluconazol.

Mecanismos de resistência

A *Candida* spp desenvolveu um número de mecanismos de resistência aos agentes azólicos antifúngicos. As estirpes fúngicas que desenvolveram um ou mais destes mecanismos de resistência são conhecidas por apresentarem elevadas concentrações inibitórias mínimas (CIMs) ao fluconazol que impacta negativamente a eficácia *in vivo* e clínica.

Há notificações de superinfecções com espécies de *Candida* exceto a *C. albicans*, que muitas vezes não são inerentemente suscetíveis ao fluconazol (por ex., *Candida krusei*). Tais casos podem necessitar de tratamento antifúngico alternativo.

Breakpoints (de acordo com o EUCAST)

Com base na análise dos dados da relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD), na suscetibilidade *in vitro* e na resposta clínica o EUCAST-AFST (Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana – Subcomité de Avaliação de suscetibilidade antifúngica) determinou *breakpoints* para o fluconazol para espécies de *Candida* [EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2]. Estes foram divididos em *breakpoints* não relacionados com espécies, que foram determinados principalmente com base nos dados da relação PK/PD e são independentes das distribuições da CIM de espécies específicas, e os *breakpoints*

relacionados com espécies para aquelas espécies mais frequentemente associadas com a infecção humana. Estes *breakpoints* são indicados na tabela abaixo:

| Antifúngico | <i>Breakpoints</i> relacionados com espécies (S</R>) | | | | | <i>Breakpoints</i> não relacionados com espécies ^A S</R> |
|-------------|--|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--|
| | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> | |
| Fluconazol | 2/4 | IE | -- | 2/4 | 2/4 | 2/4 |

S = Suscetível, R = Resistente

A = *Breakpoints* não relacionados com espécies foram determinados principalmente com base nos dados farmacocinéticos / farmacodinâmicos e são independentes das distribuições da CIM de espécies específicas. Apenas são para utilização para organismos que não têm *breakpoints* específicos.

-- = Teste de suscetibilidade não recomendado visto que as espécies são um alvo fraco para o tratamento com o medicamento.

IE = Não há evidência suficiente de que a espécie em questão é um bom alvo para o tratamento com o medicamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

Após administração oral, o fluconazol é bem absorvido sendo os níveis plasmáticos (e a biodisponibilidade sistêmica) superiores a 90% dos níveis alcançados após administração intravenosa. A absorção oral não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos. No estado de jejum, os picos plasmáticos ocorrem entre 0,5 e 1,5 horas após a administração. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Com múltiplas doses de uma toma ao dia atingem-se, por volta do quarto ou quinto dia, níveis do estado estacionário de 90%. A administração de uma dose inicial (no dia 1), dupla da dose diária habitual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado estacionário.

Distribuição

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

O fluconazol atinge boa penetração em todos os fluidos orgânicos estudados. Os níveis de fluconazol na saliva e na expectoração são semelhantes aos níveis plasmáticos. Nos doentes com meningite por fungos, os níveis de fluconazol no líquido cefalorraquidiano são aproximadamente 80% dos correspondentes níveis plasmáticos.

São obtidas concentrações elevadas de fluconazol e acima das concentrações séricas no estrato córneo, na epiderme/derme e nas secreções sudoríparas écrinas. O fluconazol acumula-se no estrato córneo. A administração de uma dose de 50 mg de fluconazol, uma vez por dia, deu origem a concentrações de 73 microgramas/g de fármaco após 12 dias e ainda de 5,8 microgramas/g, 7 dias após a interrupção do tratamento. Com a administração de uma dose

semanal de 150 mg de fluconazol, a concentração do fármaco no estrato córneo no dia 7 era de 23,4 microgramas/g e 7 dias após a administração da segunda dose essa concentração era ainda de 7,1 microgramas/g.

A concentração de fluconazol nas unhas 4 meses após a administração de uma dose de 150 mg, uma vez por semana, era de 4,05 microgramas/g e 1,8 microgramas/g nas unhas saudáveis e doentes, respetivamente. O fluconazol era ainda mensurável em amostras de unhas 6 meses após o fim do tratamento.

Biotransformação

O fluconazol é metabolizado apenas numa pequena extensão. De uma dose radioativa, apenas 11% é excretado numa forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor moderado das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol é também um inibidor potente da isoenzima CYP2C19.

Eliminação

A semivida plasmática para o fluconazol é de aproximadamente 30 horas. A via renal é a principal via de eliminação aparecendo na urina aproximadamente 80% do fármaco administrado sob a forma inalterada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há indício de metabolitos na circulação.

A prolongada semivida de eliminação plasmática proporciona a terapêutica no regime de uma única toma no tratamento da candidíase vaginal e de uma toma diária e semanal no tratamento de todas as outras indicações.

Farmacocinética no compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal grave (TFG < 20 ml/min) a semivida aumentou de 30 para 98 h. Consequentemente, é necessária uma redução da dose. O fluconazol é removido por hemodiálise e numa menor extensão por diálise peritoneal. Após 3 h da sessão de hemodiálise, cerca de 50% do fluconazol é eliminado do sangue.

Farmacocinética durante o aleitamento

Um estudo de farmacocinética realizado em dez mulheres a amamentar, que tinham interrompido temporária ou permanentemente a amamentação dos seus lactentes, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno durante 48 horas após uma dose única de 150 mg de Diflucan. O fluconazol foi detetado no leite materno com uma concentração média de aproximadamente 98% da concentração plasmática materna. A concentração máxima média no leite materno foi de 2,61 mg/l às 5,2 horas após administração da dose. A dose diária estimada de fluconazol proveniente do leite materno em lactentes (assumindo um consumo médio de leite de 150 ml/kg/dia), com base na concentração máxima média no leite, é de 0,39 mg/kg/dia, o que é aproximadamente 40% da dose neonatal recomendada (< 2 semanas de idade) ou 13% da dose recomendada para candidíase das mucosas em lactentes.

Farmacocinética em pediatria

Foram avaliados dados farmacocinéticos de 113 doentes pediátricos de 5 estudos; 2 estudos de dose única, 2 estudos de dose múltipla, e um estudo em recém-nascidos prematuros. Dados de um estudo não foram interpretáveis devido a alterações na formulação durante o decorrer do estudo. Dados adicionais foram disponibilizados a partir de um estudo de uso compassivo.

Após a administração de 2-8 mg/kg de fluconazol a crianças com idades entre os 9 meses e 15 anos, uma AUC de cerca de 38 microgramas.h/ml foi estabelecida por 1 mg/kg de unidades de

dose. A semivida plasmática de eliminação média do fluconazol varia entre 15 a 18h e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Um tempo de semivida plasmático de eliminação mais elevado de aproximadamente 24 horas foi alcançado após uma dose única. Isto é comparável com a semivida plasmática de eliminação do fluconazol após a administração única de 3 mg/kg por via intravenosa a crianças com idades entre 11 dias e 11 meses. O volume de distribuição neste grupo de idades foi cerca de 950 ml/kg.

A experiência com fluconazol nos recém-nascidos é limitada a estudos farmacocinéticos em recém-nascidos prematuros. A idade média à qual foi administrada a primeira dose foi 24 h (intervalo 9-36 h) e o peso médio à nascença foi 0,9 kg (intervalo 0,75-1,10 kg) para 12 recém-nascidos pré-termo com uma gestação média de 28 semanas. 7 dos doentes completaram o protocolo; foi administrado, por via intravenosa um máximo de 5 perfusões de 6 mg/kg de fluconazol, a cada 72 h. O tempo médio de semivida (horas) foi de 74 (intervalo de 44-185) no dia 1, diminuindo ao longo do tempo para uma média de 53 (intervalo de 30-131) no dia 7 e de 47 (intervalo de 27-68) no dia 13. A área sob a curva (microgramas.h/ml) foi de 271 (intervalo de 173-385) no dia 1, aumentando para uma média de 490 (intervalo de 292-734) no dia 7 e diminuindo para uma média de 360 (intervalo de 167-566) no dia 13. O volume de distribuição (ml/kg) foi de 1183 (intervalo de 1070-1470) no dia 1, aumentando ao longo do tempo para uma média de 1184 (intervalo de 510-2130) no dia 7 e 1328 (intervalo de 1040-1680) no dia 13.

Farmacocinética nos idosos

Realizou-se um estudo farmacocinético em 22 indivíduos, com 65 anos ou mais de idade, aos quais foram administradas doses únicas orais de 50 mg de fluconazol. Dez destes doentes recebiam concomitantemente diuréticos. A C_{max} foi 1,54 microgramas/ml e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi 76,4 + 20,3 microgramas.h/ml, e a semivida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A coadministração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a C_{max} . Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperado inalterado na urina (0-24 h, 22%), e a depuração renal de fluconazol estimada (0,124 ml/min/kg) para os idosos, foram geralmente inferiores em relação aos valores em voluntários mais jovens. Assim, a alteração da distribuição do fluconazol nos idosos parece estar relacionada com a diminuição da função renal característica deste 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.

Carcinogénese

O fluconazol não evidenciou potencial carcinogénico em ratinhos e ratos tratados por via oral durante 24 meses com doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2 a 7 vezes a dose humana recomendada). Os ratos-macho tratados com 5 e 10 mg/kg/dia de fluconazol evidenciaram um aumento da incidência de adenomas hepatocelulares.

Mutagénese

O fluconazol, com ou sem ativação metabólica, foi negativo nos testes para a mutagenicidade em 4 estirpes de *Salmonella typhimurium*, e no sistema L5178Y do linfoma do rato. Estudos citogenéticos *in vivo* (células da medula óssea de origem murina, após administração oral de fluconazol) e *in vitro* (linfócitos de origem humana expostos a fluconazol a 1000 microgramas/ml) não demonstraram evidência de mutações cromossómicas.

Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afetou a fertilidade nos ratos macho ou fêmea tratados com doses de 5, 10 ou 20 mg/kg por via oral, ou com doses de 5, 25, ou 75 mg/kg por via parentérica.

Não foram observados efeitos fetais com 5 ou 10 mg/kg; foram observados aumentos de variações anatómicas fetais (costelas supranumerárias, dilatação da pélvis renal) e atrasos na ossificação, com 25 e 50 mg/kg e com doses mais elevadas. Doses entre 80 mg/kg e 320 mg/kg, aumentaram a embriofetalidade em ratos e as anormalidades fetais incluíram costelas onduladas, fenda palatina e ossificação craniofacial anormal.

O início do parto foi ligeiramente retardado com a dose de 20 mg/kg por via oral e foram observados distocia e prolongamento do parto em algumas fêmeas que receberam 20 mg/kg e 40 mg/kg por via intravenosa. As alterações do parto traduziram-se por um ligeiro aumento do número de nados-mortos e diminuição da sobrevivência neonatal a estes níveis de dose. Os efeitos no parto são consistentes com a diminuição estrogénica específica das espécies associada à administração de doses elevadas de fluconazol. Tal alteração hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (ver secção 5.1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose

Sílica coloidal anidra

Dióxido de titânio (E171)

Goma xantana (E415)

Citrato de sódio di-hidratado

Ácido cítrico anidro

Benzoato de sódio (E211)

Aroma natural de laranja (contém óleo de laranja e maltodextrina)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade do pó para suspensão oral é de 36 meses.

O prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias.

Suspensão reconstituída: conservar a temperatura inferior a 30°C, não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó para suspensão oral 10 mg/ml e 40 mg/ml.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Manter o frasco bem fechado.

Para condições de conservação após a reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de 60 ml ou de 175 ml de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de plástico resistente à abertura por crianças ou fecho de alumínio, contendo um pó para suspensão oral branco a esbranquiçado que fornece uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja depois de reconstituído.

Diflucan 10 mg/ml pó para suspensão oral:

Um frasco com a capacidade de 60 ml contém 24,4 g de pó para suspensão oral. Após a reconstituição, o volume da suspensão é 35 ml.

Um frasco com a capacidade de 175 ml contém 67,1 g de pó para suspensão oral. Após a reconstituição, o volume da suspensão é 100 ml.

Diflucan 40 mg/ml pó para suspensão oral:

Um frasco com a capacidade de 60 ml contém 24,4 g de pó para suspensão oral. Após a reconstituição, o volume da suspensão é 35 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Com o frasco de 60 ml é fornecida uma seringa graduada de 5 ml para utilização oral com um adaptador. As graduações da seringa são em incrementos de 0,2 ml.

Com o frasco de 175 ml são fornecidos um copo-medida e uma seringa graduada de 5 ml para utilização oral com um adaptador.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para reconstituição:

A suspensão reconstituída irá dar uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

Pó para suspensão oral 10 mg/ml ou 40 mg/ml num frasco com a capacidade de 60 ml: 35 ml de suspensão após reconstituição:

1. Bata no frasco para libertar o pó.
2. Adicione uma pequena quantidade de água sem gás e agite vigorosamente. Adicione água até à marca (➔) indicada no frasco (isto corresponde no total a adicionar os necessários 24 ml de água, no total).
3. Agite bem durante 1 a 2 minutos de modo a obter uma suspensão homogénea.
4. Após reconstituição haverá um volume útil de 35 ml.
5. Escreva a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias).

Pó para suspensão oral 10 mg/ml num frasco com a capacidade de 175 ml: 100 ml de suspensão após reconstituição:

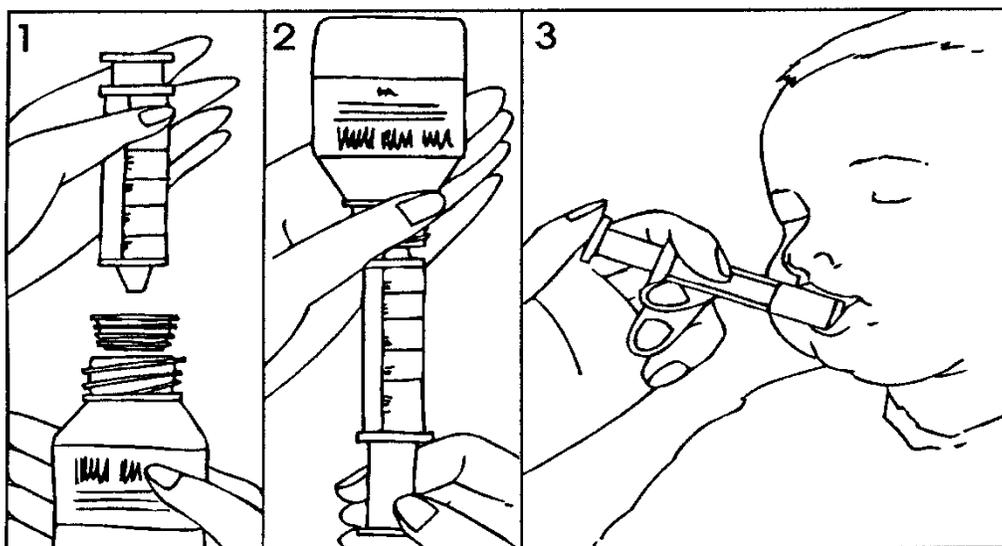
1. Bata no frasco para libertar o pó.
2. Adicione uma pequena quantidade de água sem gás e agite vigorosamente. Adicione água até à marca (➔) indicada no frasco (isto corresponde no total a adicionar os necessários 66 ml de água, no total).
3. Agite bem durante 1 a 2 minutos de modo a obter uma suspensão homogénea.
4. Após reconstituição haverá um volume útil de 100 ml.
5. Escreva a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias).

Instruções para utilização:

Antes de cada utilização, agite o frasco fechado da suspensão reconstituída.

Instruções para utilização da seringa para uso oral: Agite bem a suspensão já preparada.

1. Abra o frasco (tampa com sistema de segurança).
2. Adapte a seringa para uso oral ao frasco encaixando o adaptador que se encontra associado à extremidade da seringa no gargalo do frasco (Fig. 1).
3. Inverta o frasco com a seringa para uso oral virada para baixo e retire a quantidade de suspensão prescrita pelo médico (Fig. 2). As graduações na seringa são mostradas em ml. Não deve ser excedida uma dose máxima diária de 400 mg na população pediátrica.
4. Retire a seringa para uso oral do frasco.
5. O medicamento pode ser administrado diretamente na boca da criança com a seringa para uso oral. Para tal o doente deve manter-se direito durante a administração, coloque cuidadosamente a extremidade da seringa na boca orientando-a no sentido da bochecha e injete lentamente a suspensão na boca do doente (Fig. 3).
6. Lave a seringa para uso oral.
7. Feche o frasco com a tampa com sistema de segurança; o adaptador permanecerá no gargalo do frasco.



Conversão da dose de pó para suspensão oral de mg/ml para ml/kg de peso corporal para doentes pediátricos:

Diflucan 10 mg/ml pó para suspensão oral:

Nas crianças, o Diflucan pó para suspensão oral deve ser medido o mais exato possível de acordo com a seguinte equação:

$$Dose \text{ em ml/dia} = \frac{\text{peso da criança(kg)} \times \text{dose prescrita (mg/kg)}}{\text{dosagem do medicamento (mg/ml)}}$$

As graduações da seringa para uso oral são em incrementos de 0,2 ml. Por esse motivo, para pesos e posologias intermédios, a dose, a ser dada em ml, deve ser calculada e depois arredondada para cima ou para baixo para a graduação mais próxima na seringa para uso oral.

Por exemplo, uma criança com 11 kg com uma prescrição de Diflucan 3 mg/kg/dia deve tomar 33 mg/dia, equivalente a 3,3 ml da suspensão oral de 10 mg/ml. A dose pode ser arredondada para cima para 3,4 ml, a graduação mais próxima na seringa para uso oral, para proporcionar a dose completa.

Não deve ser excedida uma dose máxima diária de 400 mg na população pediátrica (ver tabela*). A utilização de Diflucan 10 mg/ml pó para suspensão oral não é recomendada para doses > 15,0 ml (ver tabela para doses realçadas a cinzento). Quando as doses excederem 15,0 ml recomenda-se a utilização de Diflucan 40 mg/ml pó para suspensão oral.

Tabela de exemplos de doses:

| Peso Kg | Posologia (Dose correspondente em ml/dia) | | |
|---------|---|-------------|--------------|
| | 3 mg/kg/dia | 6 mg/kg/dia | 12 mg/kg/dia |
| 3 kg | 1,0 ml | 1,8 ml | 3,6 ml |
| 5 kg | 1,6 ml | 3,0 ml | 6,0 ml |
| 7,5 kg | 2,2 ml | 4,6 ml | 9,0 ml |
| 10 kg | 3,0 ml | 6,0 ml | 12,0 ml |
| 12,5 kg | 3,8 ml | 7,6 ml | 15,0 ml |
| 15 kg | 4,6 ml | 9,0 ml | 18,0 ml |
| 20 kg | 6,0 ml | 12,0 ml | 24,0 ml |
| 25 kg | 7,6 ml | 15,0 ml | 30,0 ml |
| 30 kg | 9,0 ml | 18,0 ml | 36,0 ml |
| 35 kg | 10,6 ml | 21,0 ml | 40,0 ml* |
| 40 kg | 12,0 ml | 24,0 ml | 40,0 ml* |
| 45 kg | 13,6 ml | 27,0 ml | 40,0 ml* |

Diflucan 40 mg/ml pó para suspensão oral:

Nas crianças, o Diflucan pó para suspensão oral deve ser medido o mais exato possível de acordo com a seguinte equação:

$$Dose \text{ em ml/dia} = \frac{\text{peso da criança(kg)} \times \text{dose prescrita (mg/kg)}}{\text{dosagem do medicamento (mg/ml)}}$$

As graduações da seringa para uso oral são em incrementos de 0,2 ml. Por esse motivo, para pesos e posologias intermédios, a dose a ser dada em ml deve ser calculada e depois arredondada para cima ou para baixo para a graduação mais próxima na seringa para uso oral.

Por exemplo, uma criança com 23 kg com uma prescrição de Diflucan 6 mg/kg/dia deve tomar 138 mg/dia, equivalente a 3,45 ml da suspensão oral de 40 mg/ml. A dose pode ser arredondada para baixo para 3,4 ml, a graduação mais próxima na seringa para uso oral, para proporcionar a dose completa.

Não deve ser excedida uma dose máxima diária de 400 mg na população pediátrica (ver tabela *).

A utilização de Diflucan 40 mg/ml pó para suspensão oral não é recomendada para pesos inferiores a 15 kg. Para pesos inferiores a 15 kg, recomenda-se a utilização de Diflucan 10 mg/ml pó para suspensão oral.

| Peso Kg | Posologia (Dose correspondente em ml/dia) | | |
|---------|---|-------------|--------------|
| | 3 mg/kg/dia | 6 mg/kg/dia | 12 mg/kg/dia |
| 15 kg | 1,2 ml | 2,2 ml | 4,6 ml |
| 20 kg | 1,6 ml | 3,0 ml | 6,0 ml |
| 25 kg | 1,8 ml | 3,8 ml | 7,6 ml |
| 30 kg | 2,2 ml | 4,6 ml | 9,0 ml |
| 35 kg | 2,6 ml | 5,2 ml | 10,0 ml* |
| 40 kg | 3,0 ml | 6,0 ml | 10,0 ml* |
| 50 kg | 3,8 ml | 7,6 ml | 10,0 ml* |

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Qualquer suspensão remanescente deve ser eliminada 28 dias após a reconstituição.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park
Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2132181 - Pó para suspensão oral 10 mg/ml num frasco com a capacidade de 60 ml, frasco de HDPE

N.º de registo: 2132280 - Pó para suspensão oral 40 mg/ml num frasco com a capacidade de 60 ml, frasco de HDPE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de julho de 1992

Data da última renovação: 21 de janeiro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

3 de maio de 2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do INFARMED.