

**FLUCOL
(fluconazol)**

**Belfar Ltda.
Cápsula
150 mg**

FLUCOL

Fluconazol

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 150 mg

Embalagens contendo 1 ou 2 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

Fluconazol.....150 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amigoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio.

1. INDICAÇÕES

O tratamento pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de cultura ou outros testes laboratoriais sejam conhecidos. Entretanto, assim que estes resultados estiverem disponíveis, o tratamento anti-infeccioso deve ser ajustado adequadamente.

Flucol está indicado para o tratamento das seguintes condições:

- Candidíase vaginal aguda e recorrente, e balanites por *Candida*, bem como profilaxia para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente (3 ou mais episódios por ano).
- Dermatomicoses, incluindo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea unguium* (onicomicoses) e infecções por *Candida*.

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Candidíase Vaginal

O fluconazol (150 mg, dose única oral) é tão efetivo quanto o clotrimazol (200 mg, intravaginal, por 3 dias) para o tratamento de candidíase vaginal, segundo estudo randomizado que envolveu 369 mulheres. Após 16 dias a taxa de cura clínica foi de 99% e 97% e de cura microbiológica de 85% e 81%, respectivamente. Após 27 a 62 dias a taxa de cura microbiológica também se manteve显著mente maior no grupo que usou o fluconazol (72% vs 62%).¹

Em outro trabalho, a eficácia do fluconazol (150 mg, dose única oral) em comparação ao clotrimazol (500 mg, intravaginal, dose única) também foi comprovada. Quarenta e três pacientes com candidíase vaginal foram avaliadas e após 8 dias do tratamento houve erradicação completa da *Candida albicans* em 87% das que usaram fluconazol contra 75% das que usaram clotrimazol. A reavaliação após 32 dias demonstrou a manutenção da erradicação do fungo em 87% e 60%, respectivamente. As pacientes tratadas com fluconazol apresentaram alívio mais rápido dos sintomas.²

Resultado similar foi observado em um estudo que avaliou 471 mulheres com a posologia de fluconazol e clotrimazol igual a do trabalho anterior. Após sete dias do final do tratamento a taxa de cura foi de 82% com fluconazol e 76% com clotrimazol. A reavaliação após 28 dias mostrou taxas de 75% e 72%, respectivamente.³

Um estudo envolvendo 229 mulheres observou taxa de cura micológica similar entre fluconazol (150 mg oral, dose única), itraconazol (200 mg, dose única oral) e clotrimazol (creme vaginal a 1% ou supositório vaginal 500 mg). Estas taxas foram de 83%, 96% e 95%, respectivamente.⁴

Em comparação ao cetoconazol (200 mg/dia, 2 vezes ao dia, durante 5 dias), a dose única de fluconazol (150 mg) por via oral mostrou mesma efetividade em um estudo duplo-cego que envolveu 183 pacientes.⁵

Nenhuma diferença significativa de eficácia e segurança foi identificada na comparação entre fluconazol (150 mg via oral, dose única) com miconazol (1200 mg intravaginal) em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado em 99 pacientes com vaginite por *Candida*.⁶

Em 556 mulheres com vaginite por *Candida* recorrente ou severa, o fluconazol 300 mg por 3 dias é significativamente mais eficaz do que 150 mg pelo mesmo período.⁷

Dermatomicoses

O fluconazol oral (150 mg, dose única) mostrou-se tão eficaz e seguro quanto o clotrimazol tópico (creme a 1%, 2 vezes ao dia por 2 a 4 semanas, ou 6 se *Tinea pedis*) em infecções fúngicas superficiais (incluindo *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* e candidíase cutânea) segundo estudo realizado com 391 pacientes. A taxa de cura foi de 85% e 82%, respectivamente para *Tinea corporis*, 90% e 88% para *Tinea cruris*, 81% e 72% para *Tinea pedis* e de 100% nos dois grupos para candidíase cutânea. Após 1 mês da última dose as taxas de cura mantidas foram de 75% no grupo com fluconazol e 80% no grupo com clotrimazol para *Tinea corporis*, 90% e 100% para *Tinea cruris*, 79% e 91% para *Tinea pedis* e de 100% e 71% para candidíase cutânea.⁸

Em comparação com a griseofulvina (500 mg/dia por 4 a 6 semanas) o fluconazol (150 mg dose única diária, semanal) mostrou eficácia similar para o tratamento de 230 pacientes com dermatomicoses. Após 6 semanas de tratamento de pacientes com *Tinea corporis* e *Tinea cruris* a taxa de cura foi de 74% nos usuários de fluconazol e 62% nos de griseofulvina.⁹

Em um estudo randomizado, duplo-cego, 128 pacientes com tinea versicolor receberam fluconazol (300 mg, dose única oral, 2 vezes com intervalo de 15 dias entre as doses) ou cetoconazol (400 mg, dose única oral, 2 vezes com intervalo de 15 dias entre as doses). A taxa de cura máxima foi de 90% e 88% para fluconazol e cetoconazol, respectivamente, e foram alcançadas em 8 semanas após o início do tratamento.¹⁰

Referências Bibliográficas

1. Anonymous. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Br J Obstet Gynaecol* (96): 226-232, 1989.
2. Adetoro OO. Comparative trial of a single oral dose of fluconazole (150mg) and a single intravaginal tablet of clotrimazole (500mg) in the treatment of vaginal candidiasis. *Curr Therapeut Res* (48): 275-281, 1990.
3. Van Heusden AM et al. A randomized, comparative study of a single dose of fluconazole versus a single topical dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (55): 123-127, 1994.
4. Woolley PD et al. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Br J Clin Pract* (49): 65-66, 1995.
5. Brammer KW, Feczko JM. Single-dose oral fluconazole in the treatment of vaginal candidosis. *Ann N Y Acad Sci* (544):561-563, 1988.
6. van Heusden AM, Merkus HM, Corbeij RS, et al. Single-dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*.1990;69(5):417-22.

- 7.Sobel JD et al. Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 185(2): 363-9, 2001.
- 8.Crevits B et al. Comparison of efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidiasis. *Curr Ther Res Clin Exp*(59): 503-510, 1998.
- 9.Faergemann J et al. A multicentre (double-blind) comparative study to assess the safety and efficacy of fluconazole and griseofulvin in the treatment of tinea corporis and tinea cruris. *Br J Dermatol* (136): 575- 577, 1997.
- 10.Farshchian M et al. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *J Dermatolog Treat* (13): 73-76, 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O fluconazol, um membro da classe dos agentes antifúngicos triazólicos, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteroides.

O tempo médio para início do alívio dos sintomas após a administração de dose única oral de Flucol para o tratamento da candidíase vaginal é de 1 dia. A variação do tempo para início do alívio dos sintomas é de 1 hora a 9 dias.

Foram relatados casos de superinfecção por outras espécies de *Candida* que não *C. albicans*, as quais muitas vezes não são suscetíveis ao fluconazol (por exemplo, *Candida krusei*). Esses casos podem requerer terapia antifúngica alternativa.

O fluconazol é altamente específico para as enzimas dependentes do citocromo fúngico P450.

Propriedades Farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do fluconazol são similares após administração por via intravenosa e oral. Após administração oral, o fluconazol é bem absorvido e os níveis plasmáticos e de biodisponibilidade sistêmica estão acima de 90% dos níveis obtidos após administração intravenosa. A absorção oral não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos. Em jejum, os picos de concentração plasmática ocorrem entre 0,5 e 1,5 hora após a dose, com meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 30 horas. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Após 4-5 dias com doses diárias, são alcançados 90% dos níveis de equilíbrio (*steady state*).

A administração de uma dose de ataque (no primeiro dia), equivalente ao dobro da dose diária usual, atinge níveis plasmáticos de aproximadamente 90% dos níveis de equilíbrio (*steady state*) no segundo dia. O volume aparente de distribuição aproxima-se do volume total corpóreo de água. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (11-12%).

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

Altas concentrações de fluconazol na pele, acima das concentrações séricas, foram obtidas no extrato córneo, derme, epiderme e suor écrino. O fluconazol acumula no extrato córneo. Durante o tratamento com dose única diária de 50 mg, a concentração de fluconazol após 12 dias foi de 73 mcg/g e 7 dias depois do término do tratamento a concentração foi de 5,8 mcg/g. Em tratamento com dose única semanal de 150 mg, a concentração de fluconazol no extrato córneo no 7º dia foi de 23,4 mcg/g e 7 dias após a segunda dose, a concentração ainda era de 7,1 mcg/g.

A concentração de fluconazol nas unhas após 4 meses de dose única semanal de 150 mg foi de 4,05 mcg/g em unhas saudáveis e de 1,8 mcg/g em unhas infectadas e o fluconazol ainda era detectável em amostras de unhas 6 meses após o término do tratamento.

A principal via de excreção é a renal, com aproximadamente 80% da dose administrada encontrada como fármaco inalterado na urina. O *clearance* do fluconazol é proporcional ao *clearance* da creatinina. Não há evidência de metabólitos circulantes.

A meia-vida longa de eliminação plasmática serve de suporte para a terapia de dose única para candidíase vaginal e dose única diária ou semanal para outras indicações.

Farmacocinética em Idosos

Um estudo farmacocinético foi conduzido em 22 indivíduos com 65 anos de idade ou mais, recebendo dose única oral de 50 mg de fluconazol. Dez desses indivíduos receberam diuréticos concomitantemente. A Cmáx foi de 1,54 mcg/mL e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi de $76,4 \pm 20,3$ mcg.h/mL e a meia-vida terminal média foi de 46,2 horas. Esses valores dos parâmetros farmacocinéticos são maiores do que os valores análogos relatados em voluntários jovens, normais e do sexo masculino. A coadministração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a Cmáx. Além disso, o *clearance* de creatinina (74 mL/min), a porcentagem de fármaco inalterado recuperado na urina (0-24 h, 22%) e o *clearance* renal de fluconazol estimado (0,124 mL/min/kg) para os indivíduos idosos geralmente foram menores do que aqueles encontrados nos voluntários jovens. Assim, a alteração da disposição de fluconazol em indivíduos idosos parece estar relacionada à redução da função renal característica deste grupo. Um comparativo da meia-vida de eliminação terminal *versus* o *clearance* de creatinina de cada indivíduo, comparado com a curva prevista demeia-vida – *clearance* de creatinina derivado de indivíduos normais e indivíduos com variação no grau de insuficiência renal, indicou que 21 de 22 indivíduos caíram dentro da curva prevista de meia-vida – *clearance* de creatinina (limite de confiança de 95%). Esses resultados são consistentes com a hipótese de que valores maiores para os parâmetros farmacocinéticos observados em pacientes idosos, comparados com voluntários jovens normais do sexo masculino, são devidos à redução da função renal que é esperada nos pacientes idosos.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Toxicidade Reprodutiva

Eventos adversos fetais foram observados em animais somente com níveis altos de doses associados com toxicidade maternal. Não houve efeitos nos fetos com doses de 5 ou 10 mg/kg. Aumentos de variantes anatômicas (costelas supranumerárias, dilatação da pelve renal) e retardo de ossificação no feto foram observados com doses de 25 e 50 mg/kg ou doses maiores. Com doses variando de 80 mg/kg (aproximadamente 20 a 60 vezes a dose recomendada para humanos) a 320 mg/kg, a embriofetalidade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e ossificação crânio-facial anormal. Esses efeitos são consistentes com a inibição da síntese de estrógeno em ratos e podem ser resultado dos conhecidos efeitos de queda de estrógeno durante a gravidez, organogênese e durante o parto.

Carcinogênese

O fluconazol não apresentou evidência de potencial carcinogênico em camundongos e ratos tratados por 24 meses com doses orais de 2,5; 5 ou 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2-7 vezes maiores que a dose recomendada para humanos). Ratos

machos tratados com 5 e 10 mg/kg/dia apresentaram um aumento na incidência de adenomas hepatocelulares.

Mutagênese

O fluconazol, com ou sem ativação metabólica, apresentou resultado negativo em testes para mutagenicidade em 4 cepas de *Salmonella typhimurium* e na linhagem de linfoma L5178Y de camundongos. Estudos citogenéticos *in vivo* (células da medula óssea de murinos, seguido de administração oral de fluconazol) e *in vitro* (linfócitos humanos expostos a 1.000 µg/mL de fluconazol) não demonstraram evidências de mutações cromossômicas.

Alterações na Fertilidade

O fluconazol não afetou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas tratados oralmente com doses diárias de 5, 10 ou 20 mg/kg ou doses parenterais de 5, 25 ou 75 mg/kg, embora o início do trabalho de parto tenha sido levemente retardado com doses orais de 20 mg/kg. Em um estudo perinatal intravenoso com ratos e doses de 5, 20 e 40 mg/kg, foram observados distocia e prolongamento do parto em algumas fêmeas com dose de 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 vezes maior que a dose recomendada para humanos) e 40 mg/kg, mas não com 5 mg/kg. Os distúrbios no parto foram refletidos por um leve aumento no número de filhotes natimortos e redução da sobrevivência neonatal nestes níveis de dose. Os efeitos no parto em ratos se mostraram consistentes com a propriedade espécie-específica de diminuir o estrógeno, produzida por altas doses de fluconazol. Esta modificação hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (vide item “Propriedades Farmacodinâmicas”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Flucol é contraindicado a pacientes com conhecida sensibilidade ao fármaco, a compostos azólicos ou a qualquer componente da fórmula. A coadministração com terfenadina é contraindicada a pacientes recebendo Flucol (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

A coadministração de outros fármacos que conhecidamente prolongam o intervalo QT e que são metabolizados através das enzimas da CYP3A4, como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida e quinidina, é contraindicada em pacientes que recebem fluconazol (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “6. Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

O fluconazol tem sido associado a raros casos de toxicidade hepática grave incluindo fatalidades, principalmente em pacientes com enfermidade de base grave. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não foi observada qualquer relação com a dose total diária, duração do tratamento, sexo ou idade do paciente. A hepatotoxicidade causada pelo fluconazol geralmente tem sido reversível com a descontinuação do tratamento. Pacientes que apresentam testes de função hepática anormais durante o tratamento com Flucol devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. Flucol deve ser descontinuado se houver o aparecimento de sinais clínicos ou sintomas relacionados ao desenvolvimento de danos hepáticos que possam ser atribuídos ao fluconazol. Alguns pacientes têm desenvolvido raramente reações cutâneas esfoliativas durante o tratamento com fluconazol, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Pacientes portadores do vírus HIV

são mais predispostos a desenvolver reações cutâneas graves a diversos fármacos. Caso os pacientes sob tratamento de infecções fúngicas superficiais desenvolvam *rash* que seja considerado atribuível ao fluconazol, o medicamento deve ser descontinuado e terapia posterior com este agente deve ser desconsiderada. Pacientes com infecções fúngicas sistêmicas/invasivas que desenvolveram *rash* devem ser monitorados, sendo que o fluconazol deve ser descontinuado se ocorrerem lesões bolhosas ou eritemas multiformes.

Em raros casos, assim como ocorre com outros azólicos, tem sido relatada anafilaxia com o uso de fluconazol. Alguns azólicos, incluindo o fluconazol, foram associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Durante o período pós-comercialização, ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes* em pacientes recebendo fluconazol. Estes relatos incluíram pacientes gravemente doentes com vários fatores de riscos concomitantes que podem ter contribuído para a ocorrência destes eventos, tais como doença estrutural do coração, anormalidades de eletrólitos e uso de medicamentos concomitantes.

Flucol deve ser administrado com cuidado a pacientes com essas condições potencialmente pró-arrítmicas.

Flucol deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção renal (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

O fluconazol é um inibidor potente da CYP2C9 e CYP2C19 e um inibidor moderado da CYP3A4. Pacientes tratados com Flucol que são tratados concomitantemente com fármacos com uma janela terapêutica estreita que são metabolizados pela CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 devem ser monitorados (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

Pacientes com disfunções renais, cardíacas e hepáticas devem consultar seu médico antes de iniciar o tratamento com fluconazol.

Flucol cápsulas contém lactose e não deve ser administrado a pacientes com problemas congênitos raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose de Lapp ou má-absorção de glicose-galactose.

Os pacientes devem ser informados que a melhoria dos sintomas geralmente começa após 24 horas. Entretanto, pode demorar diversos dias para que os sintomas desapareçam completamente. Se após alguns dias não ocorrer nenhuma mudança nos sintomas, os pacientes devem consultar seu médico.

Uso durante a Gravidez

Dados de várias centenas de mulheres grávidas tratadas com doses menores que 200 mg/dia de fluconazol, administradas como dose única ou doses repetidas, no primeiro trimestre, não mostram efeitos adversos no feto. Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para coccidioidomicose, com altas doses (400-800 mg/dia) de Fluconazol por 3 meses ou mais. A relação entre o uso de Fluconazol e esses eventos não está definida (vide item “3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos”). Efeitos adversos fetais foram observados em animais apenas com altos níveis de dose associados à toxicidade materna. Não houve efeitos nos fetos com doses de 5 ou 10 mg/kg. Aumentos de variantes anatômicas (costelas supranumerárias, dilatação da pelve renal) e retardo de ossificação no feto foram observados com doses de 25 e 50 mg/kg ou doses maiores. Com doses variando de 80 mg/kg (aproximadamente 20 a 60 vezes a dose recomendada para humanos) a 320 mg/kg, a embriofetalidade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e

ossificação crânio-facial anormal. Esses efeitos são consistentes com a inibição da síntese de estrógeno em ratos e podem ser resultado dos efeitos conhecidos de queda de estrógeno durante a gravidez, organogênese e durante o parto.

Alguns relatos publicados descrevem um padrão característico e raro de malformações congênitas entre as crianças cujas mães receberam doses elevadas (400-800 mg / dia) de fluconazol durante maior parte ou todo o primeiro trimestre de gravidez. As características observadas nessas crianças incluem: braquicefalia, fácies anormal, desenvolvimento anormal calvária, fenda palatina, fêmur curvando, costelas e ossos longos finos, artrogripose, e doença cardíaca congênita.

Fluconazol não deve ser usado por mulheres que estão grávidas ou por mulheres que tenham potencial de engravidar, a menos que seja empregado um método contraceptivo adequado.

O uso durante a gravidez deve ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou com potencial de risco de vida e nos quais os potenciais benefícios possam superar os possíveis riscos ao feto.

Flucol é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Flucol é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes às do plasma. Desta maneira, seu uso em mulheres lactantes não é recomendado.

Efeitos na Capacidade de Dirigir e Operar máquinas

A experiência tem mostrado que é improvável o comprometimento da habilidade para dirigir ou operar máquinas com o uso do Flucol.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Uso em idosos: a dose deve ser ajustada no caso de insuficiência renal (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

-Uso em crianças: dose única de Flucol não é recomendada para crianças menores de 18 anos de idade, exceto sob supervisão médica (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

-Uso em pacientes com insuficiência renal: vide item “8. Posologia e Modo de Usar”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações medicamentosas relacionam-se ao uso de doses múltiplas de fluconazol e a relevância para dose única de fluconazol é desconhecida.

O uso concomitante com os fármacos a seguir é contraindicado:

-cisaprida: foram relatados eventos cardíacos incluindo *torsade de pointes*, em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com cisaprida. Um estudo controlado mostrou que a administração concomitante de dose única de 200 mg de fluconazol e 20 mg quatro vezes por dia de cisaprida produziu um aumento significante nos níveis plasmáticos de cisaprida e no prolongamento do intervalo QTc. A coadministração de cisaprida é contraindicada em pacientes recebendo fluconazol. (vide item “4. Contraindicações”)

-terfenadina: foram realizados estudos de interação por causa da ocorrência de disritmias cardíacas sérias decorrentes do prolongamento do intervalo QTc em pacientes

recebendo antifúngicos azólicos juntamente com terfenadina. Um estudo na dose diária de 200 mg de fluconazol não conseguiu demonstrar um prolongamento do intervalo QTc. Um outro estudo na dose diária de 400 mg e 800 mg de fluconazol demonstrou que fluconazol tomado em doses de 400 mg por dia ou mais aumenta significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina quando tomada concomitantemente. O uso combinado de fluconazol em doses de 400 mg ou mais com terfenadina é contraindicado (vide item “4. Contraindicações”). A coadministração de fluconazol em doses menores que 400 mg por dia com terfenadina deve ser monitorada cuidadosamente.

-astemizol: a administração concomitante de fluconazol com astemizol pode reduzir o *clearance* de astemizol. As concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol resultantes podem levar ao prolongamento do intervalo QT e raras ocorrências de *torsade de pointes*. A coadministração de fluconazol e astemizol é contraindicada (vide item “4. Contraindicações”).

-pimozida: apesar de não estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com pimozida pode resultar em inibição do metabolismo de pimozida. Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida podem levar a um prolongamento do intervalo QT e a raras ocorrências de *torsade de pointes*. A coadministração de fluconazol e pimozida é contraindicada (vide item “4. Contraindicações”).

-quinidina: embora não estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com a quinidina pode resultar na inibição do metabolismo da quinidina. O uso de quinidina tem sido associado com prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *torsade de pointes*. A administração concomitante de fluconazol e quinidina é contraindicada (vide item “4. Contraindicações”).

-eritromicina: o uso concomitante de fluconazol e eritromicina tem o potencial de aumentar o risco de cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado, *torsade de pointes*) e, consequentemente, morte cardíaca súbita. Esta combinação deve ser evitada (vide item “4. Contraindicações”).

O uso concomitante com os fármacos a seguir requer precauções e ajustes de dose:

Efeito de outros fármacos sobre o fluconazol:

- hidroclorotiazida: em um estudo de interação farmacocinética, a coadministração de doses múltiplas de hidroclorotiazida em voluntários saudáveis que estavam recebendo fluconazol aumentou a concentração plasmática deste último fármaco em 40%. Esta alteração não deverá requerer mudança do regime de dosagem de fluconazol em pacientes que estejam recebendo também diuréticos, porém o prescritor deve ter em mente essas considerações.

- rifampicina: a administração de fluconazol concomitantemente com a rifampicina resultou em uma redução de 25% na AUC (área sob a curva) e de 20% na meia-vida de fluconazol. Em pacientes que estejam recebendo terapia concomitante à rifampicina deve ser considerado um aumento da dose de fluconazol.

Efeito de fluconazol sobre outros fármacos:

O fluconazol é um potente inibidor da isoenzima 2C9 e 2C19 do citocromo P450 (CYP) e um inibidor moderado da CYP3A4. Além das interações observadas/documentadas mencionadas abaixo, existe um risco de aumento das concentrações plasmáticas de outros compostos metabolizados pela CYP2C9, pela CYP2C19 e pela CYP3A4 que sejam coadministrados com o fluconazol. Por isto deve-se ter cautela ao usar estas combinações e o paciente deve ser monitorado com cuidado. O efeito inibidor enzimático do fluconazol persiste por 4-5 dias após a descontinuação do tratamento de

fluconazol por causa da meia-vida longa do fluconazol (vide item “4. Contraindicações”).

-**alfentanila:** um estudo observou uma redução do *clearance* e do volume de distribuição, bem como um prolongamento do T1/2 da alfentanila após tratamento concomitante com fluconazol. Um possível mecanismo de ação é a inibição da CYP3A4 pelo fluconazol. Pode ser necessário um ajuste da dose de alfentanila.

-**amitriptilina, nortriptilina:** o fluconazol aumenta o efeito da amitriptilina e da nortriptilina. 5-nortriptilinae/ou S-amitriptilina podem ser determinadas no início do tratamento combinado e após uma semana. A dose da amitriptilina/nortriptilina deve ser ajustada, se necessário.

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

-**anticoagulantes:** em um estudo de interação, o fluconazol aumentou o tempo de protrombina (12%) após a administração de varfarina em voluntários sadios do sexo masculino. Durante o período pós-comercialização, assim como outros antifúngicos azólicos, foram relatados eventos hemorrágicos (hematoma, epistaxe, sangramento gastrintestinal, hematúria e melena) em associação ao aumento no tempo de protrombina em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com a varfarina. O tempo de protrombina em pacientes recebendo anticoagulantes do tipo cumarínicos deve ser cuidadosamente monitorado. Pode ser necessário ajuste de dose da varfarina.

-**azitromicina:** um estudo com três braços do tipo *crossover*, aberto, randomizado em 18 voluntários saudáveis avaliou os efeitos da azitromicina, 1200 mg em dose única oral, sobre a farmacocinética de fluconazol, 800 mg em dose única oral, assim como os efeitos de fluconazol sobre a farmacocinética de azitromicina. Não houve interações significativas entre a farmacocinética de fluconazol e azitromicina.

-**benzodiazepínicos (ação curta):** logo após a administração oral de midazolam, o fluconazol resultou em um aumento substancial na concentração e nos efeitos psicomotores do midazolam. Esse efeito sobre o midazolam parece ser mais pronunciado após administração oral de fluconazol quando comparado à administração intravenosa. Se pacientes tratados com fluconazol necessitarem de uma terapia concomitante com um benzodiazepíncio, deve ser considerada uma diminuição na dose do benzodiazepíncio e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.

O fluconazol aumenta a AUC de triazolam (dose única) em aproximadamente 50%, a Cmáx em 20-32% e

aumenta a T1/2 em 25-50% devido à inibição do metabolismo de triazolam. Podem ser necessários ajustes da dose de triazolam.

-**carbamazepina:** o fluconazol inibe o metabolismo da carbamazepina e foi observado um aumento de 30% na carbamazepina sérica. Existe o risco de desenvolvimento de toxicidade da carbamazepina. Podem ser necessários ajustes da dose da carbamazepina dependendo de determinações da concentração/efeito.

-**bloqueadores do canal de cálcio:** determinados antagonistas de canal de cálcio dihidropiridínicos(nifedipino, isradipino, anlodipino e felodipino) são metabolizados pela CYP3A4. Fluconazol possui o potencial de aumentar a exposição sistêmica dos antagonistas do canal de cálcio. É recomendado o monitoramento frequente de eventos adversos.

-celecoxibe: durante o tratamento concomitante com fluconazol (200 mg diários) e celecoxibe (200 mg) a Cmáx e a AUC de celecoxibe aumentaram em 68% e 134%, respectivamente. Pode ser necessária a metade da dose de celecoxibe quando combinado com fluconazol.

-ciclosporina: o fluconazol aumenta significativamente a concentração e a AUC da ciclosporina. Esta combinação pode ser usada reduzindo a dose da ciclosporina, dependendo da concentração da ciclosporina.

-ciclofosfamida: o tratamento combinado de ciclofosfamida e fluconazol resultam em um aumento da bilirrubina sérica e da creatinina sérica. A combinação pode ser usada tendo consideração maior para o risco de bilirrubina sérica e creatinina sérica aumentadas.

-fentanila: foi relatado um caso fatal de possível interação entre fentanila e fluconazol. O autor considerou que o paciente faleceu de intoxicação por fentanila. Além disto, em um estudo cruzado randomizado com doze voluntários saudáveis foi mostrado que o fluconazol retardou significativamente a eliminação da fentanila. A concentração elevada de fentanila pode levar à depressão respiratória.

-halofantrina: o fluconazol pode aumentar a concentração plasmática de halofantrina devido a um efeito inibitório sobre a CYP3A4.

-inibidores da HMG-CoA redutase: o risco de miopatia e rabdomiólise aumenta quando fluconazol é coadministrado com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP3A4, como a atorvastatina e a simvastatina ou pela CYP2C9, como a fluvastatina. Se o tratamento concomitante for necessário, o paciente deve ser observado em relação a sintomas de miopatia e rabdomiólise e a creatina quinase deve ser monitorada. Inibidores da HMG-CoA redutase devem ser descontinuados se for observado um aumento marcante da creatina quinase ou houver diagnóstico ou suspeita de miopatia/rabdomiólise.

-losartana: fluconazol inibe o metabolismo de losartana a seu metabólito ativo (E-31 74), que é responsável pela maior parte do antagonismo do receptor de angiotensina II, que ocorre durante o tratamento com losartana. Os pacientes devem ter a sua pressão arterial monitorada continuamente.

-metadona: fluconazol pode aumentar a concentração sérica da metadona. Pode ser necessário ajuste da dose de metadona.

-fármacos anti-inflamatórios não esteroides: a Cmáx e a AUC de flurbiprofeno foram aumentadas em 23% e 81%, respectivamente, quando coadministrado com fluconazol comparado com a administração de flurbiprofeno sozinho. Do mesmo modo, a Cmáx e a AUC do isômero farmacologicamente ativo[S-(+)-ibuprofeno] foram aumentadas em 15% e 82%, respectivamente, quando fluconazol foi coadministrado com ibuprofeno racêmico (400 mg) comparado com a administração de ibuprofeno racêmico sozinho. Apesar de não estudado especificamente, o fluconazol possui o potencial de aumentar a exposição sistêmica de outros AINEs que são metabolizados pela CYP2C9 (p.ex., naproxeno, lomoxicam, meloxicam, diclofenaco). Recomenda-se monitoramento frequente de eventos adversos e da toxicidade relacionada a AINEs. Pode ser necessário ajuste da dose dos AINEs.

-contraceptivos orais: três estudos de farmacocinética com um contraceptivo oral combinado foram realizados utilizando doses múltiplas de fluconazol. Não foram observados efeitos relevantes nos níveis de hormônio no estudo com doses diárias de 50 mg de fluconazol, enquanto que em doses diárias de 200 mg as AUCs (área sob a curva) de etinilestradiol e levonorgestrel foram aumentadas em 40% e 24%, respectivamente. Em um estudo de fluconazol em dose única semanal de 300 mg, a AUC de etinilestradiol e noretindrona aumentou em 24% e 13%, respectivamente. Assim, é

improvável que o uso de doses múltiplas de fluconazol nestas doses possa ter efeito na eficácia do contraceptivo oral combinado.

-**fenitoína:** o fluconazol inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Na coadministração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorados para evitar a toxicidade pela fenitoína.

-**prednisona:** houve um relato de caso que um paciente com fígado transplantado tratado com prednisona desenvolveu insuficiência adrenocortical aguda quando um tratamento de três meses com fluconazol foi descontinuado. A descontinuação de fluconazol presumidamente causou uma atividade aumentada da CYP3A4 que levou a um metabolismo aumentado da prednisona. Pacientes em tratamento de longo prazo com fluconazol e prednisona devem ser monitorados cuidadosamente para insuficiência adrenocortical quando fluconazol é descontinuado.

-**rifabutina:** existem relatos de que há uma interação quando o fluconazol é administrado concomitantemente com a rifabutina, levando a um aumento nos níveis séricos da rifabutina. Existem relatos de uveíte em pacientes nos quais a rifabutina e o fluconazol estavam sendo coadministrados. Pacientes recebendo rifabutina e fluconazol concomitantemente devem ser cuidadosamente monitorados.

-**saquinavir:** fluconazol aumenta a AUC de saquinavir em aproximadamente 50%, a Cmáx em aproximadamente 55% e diminui o *clearance* de saquinavir em aproximadamente 50% por causa da inibição do metabolismo hepático de saquinavir pela CYP3A4 e a inibição da P-glicoproteína. Podem ser necessários ajustes da dose de saquinavir.

-**sirolimo:** fluconazol aumenta as concentrações plasmáticas de sirolimo presumivelmente por inibição do metabolismo de sirolimo pela CYP3A4 e pela P-glicoproteína. Esta combinação pode ser usada com um ajuste da dose de sirolimo dependendo das determinações de efeito/concentração.

-**sulfonilureias:** foi mostrado que o fluconazol prolonga a meia-vida sérica de sulfonilureias orais administradas concomitantemente (p.ex. clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) em voluntários saudáveis. Recomenda-se monitoramento frequente da glicemia e redução adequada da dose de sulfonilureia durante a coadministração.

-**tacrolimo:** o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas de tacrolimo administrado por via oral em até 5 vezes por causa da inibição do metabolismo do tacrolimo pela CYP3A4 no intestino. Não foram observadas alterações farmacocinéticas significativas quando tacrolimo é administrado por via intravenosa. Níveis aumentados de tacrolimo foram associados com nefrotoxicidade. A dose de tacrolimo administrado por via oral deve ser reduzida dependendo da concentração de tacrolimo.

-**teofilina:** em um estudo de interação placebo-controlado, a administração de 200 mg diários de fluconazol durante 14 dias resultou numa redução de 18% na média da taxa do *clearance* plasmático de teofilina. Pacientes que estejam recebendo altas doses de teofilina, ou que estejam sob risco elevado de toxicidade à teofilina, deverão ser observados quanto aos sinais de toxicidade à mesma enquanto estiverem recebendo fluconazol e se houver o desenvolvimento de sinais de toxicidade, deve ser feita uma alteração apropriada da terapia.

-**tofacitinibe:** a exposição do tofacitinibe é aumentada quando o tofacitinibe é coadministrado com medicamentos que resultam em inibição moderada do CYP3A4 e inibição potente de CYP2C19 (por exemplo, o fluconazol). Pode ser necessário um ajuste da dose de tofacitinibe.

-alcaloides da vinca: apesar de não estudo, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcaloides da vinca (p.ex., vincristina e vimblastina) e levar à neurotoxicidade, possivelmente por causa de um efeito inibitório na CYP3A4.

-vitamina A: baseado em um relato de caso em um paciente recebendo tratamento combinado com ácido retinoico todo-trans (uma forma ácida da vitamina A) e fluconazol, efeitos adversos relacionados ao SNC se desenvolveram na forma de um pseudotumor cerebral que desapareceu após a descontinuação do tratamento com fluconazol. Esta combinação pode ser usada, mas a incidência de efeitos indesejados relacionados ao SNC deve ser mantida em mente.

-voriconazol (inibidor da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4): a administração concomitante de voriconazol oral (400 mg a cada 12 horas durante 1 dia, seguida de 200 mg a cada 12 horas, durante 2,5 dias) e fluconazol oral (400 mg no dia 1, seguida de 200 mg a cada 24 horas por 4 dias) a 6 homens saudáveis resultou em um aumento na Cmáx, e AUC, de voriconazol em uma média de 57% (90% CI: 20%, 107%) e 79% (90% CI: 40%, 128%), respectivamente. Em um estudo clínico *follow-on* que envolveu oito homens saudáveis, a redução da dose e / ou frequência de voriconazol e fluconazol não eliminou ou diminuiu este efeito. A administração concomitante de voriconazol e fluconazol em qualquer dose não é recomendado.

-zidovudina: o fluconazol aumenta a Cmáx e a AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, por causa de uma redução de cerca de 45% no *clearance* da zidovudina oral. Da mesma forma a meia-vida da zidovudina foi prolongada em aproximadamente 128% após tratamento combinado com fluconazol. Pacientes recebendo esta combinação devem ser monitorados em relação ao desenvolvimento de reações adversas relacionadas à zidovudina. Pode ser considerada redução da dose de zidovudina.

O uso de fluconazol em pacientes recebendo concomitantemente astemizol, ou outros fármacos metabolizados pelo sistema do citocromo P450, pode ser associado com elevações nos níveis séricos dessas drogas. Na ausência de uma informação definitiva, deve-se ter cuidado quando o fluconazol for coadministrado. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Estudos de interação demonstraram que quando fluconazol é administrado por via oral concomitantemente com alimentos, cimetidina, antiácidos ou após irradiação corporal total devido a transplante de medula óssea, não ocorre alteração clinicamente significativa na absorção deste agente.

Deve-se considerar que, embora estudos de interações medicamentosas com outros fármacos não tenham sido realizados, tais interações podem ocorrer.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Flucol cápsulas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade, e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto:

Cápsula dura de gelatina, tampa verde e corpo branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada cápsula de Flucol contém o equivalente a 150 mg de fluconazol.

Para dermatomicoses, incluindo tinha do corpo, do pé, crural e infecções por *Candida*, deve ser administrada 1 dose oral única semanal de Flucol. A duração do tratamento geralmente é de 2 a 4 semanas, mas nos casos de *Tinea pedis* poderá ser necessário um tratamento de até 6 semanas.

Para tinha ungueal (onicomicoses), é recomendada 1 dose única semanal de Flucol 150 mg. O tratamento deve ser continuado até que a unha infectada seja totalmente substituída pelo crescimento. A substituição das unhas das mãos pode levar de 3 a 6 meses e a dos pés de 6 a 12 meses. Entretanto, a velocidade de crescimento das unhas está sujeita a uma grande variação individual e de acordo com a idade. Após um tratamento eficaz de longa duração de infecções crônicas, as unhas podem, ocasionalmente, permanecer deformadas.

Para o tratamento de candidíase vaginal, deve ser administrada 1 dose única oral de Flucol.

Para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente, deve-se utilizar dose única mensal de Flucol. A duração do tratamento deve ser individualizada, mas varia de 4 a 12 meses. Algumas pacientes podem necessitar de um regime de dose mais frequente.

Para balanite por *Candida*, deve ser administrada 1 dose única oral de Flucol.

Uso em Crianças

Dose única de Flucol não é recomendado para crianças menores de 18 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Uso em Idosos

Dose única de Flucol não é recomendado para pacientes acima de 60 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Flucol é excretado predominantemente de forma inalterada na urina. Não são necessários ajustes na terapia com dose única ou com dose única semanal em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Em pacientes com insuficiência renal que utilizarão doses múltiplas de fluconazol, uma dose inicial de 50 mg a 400 mg pode ser adotada. Após a dose inicial, a dose diária (de acordo com a indicação) deve estar baseada na tabela a seguir:

<i>Clearance de creatinina (mL/min)</i>	<i>Porcentagem de dose recomendada</i>
maior que 50	100%
menor ou igual a 50 (sem diálise)	50%
pacientes submetidos à diálise regularmente	100% da dose após cada diálise

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de utilizar Flucol no horário estabelecido, ele deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, o paciente deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar apenas a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar a dose esquecida.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Flucol geralmente é bem tolerado.

Em alguns pacientes, especialmente naqueles com doenças subjacentes sérias, como portadores do vírus HIV e câncer, foram observadas alterações na função renal e hematológica e anormalidades hepáticas (vide item “5. Advertências e Precauções”) durante o tratamento com fluconazol e agentes comparativos, mas a significância clínica e a relação com o tratamento são incertas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e relatados 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 $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e sistema linfático: Rara: agranulocitose, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: Rara: anafilaxia, angioedema.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: Rara: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalemia.

Distúrbios psiquiátricos: Incomum: insônia, sonolência.

Distúrbios do sistema nervoso: Comum: cefaleia. Incomum: convulsões, tontura, parestesia, alteração do sabor. Rara: tremores.

Distúrbios auditivos e do labirinto: Incomum: vertigem.

Distúrbios cardíacos: Rara: *torsade de pointes*, prolongamento QT.

Distúrbios gastrintestinais: Comum: dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos. Incomum: dispepsia, flatulência, boca seca.

Distúrbios hepatobiliares: Comum: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea. Incomum: colestase, icterícia, aumento da bilirrubina. Rara: toxicidade hepática, incluindo casos raros de fatalidades, insuficiência hepática, necrose hepatocelular, hepatite, danos hepatocelulares.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Comum: *rash*. Incomum: prurido, urticária, aumento da sudorese, erupção medicamentosa. Rara: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, dermatite esfoliativa, edema facial, alopecia.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ssos: Incomum: mialgia.

Distúrbios gerais e condições no local de admnistração: Incomum: fadiga, mal-estar, astenia, febre.

População Pediátrica

O padrão e a incidência de eventos adversos e anormalidades laboratoriais registrados durante ensaios clínicos pediátricos são comparáveis aos observados em adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram relatados casos de superdose com fluconazol. Em um dos casos, um paciente de 42 anos infectado com o vírus da imunodeficiência humana apresentou alucinações e

exibiu um comportamento paranoico após a ingestão relatada de 8.200 mg de fluconazol. O paciente foi hospitalizado e sua condição foi resolvida em 48 horas.

Há relatos de superdose com fluconazol acompanhados por alucinações e comportamento paranoide.

Quando ocorrer superdose, o tratamento sintomático poderá ser adotado, incluindo, se necessário, medidas de suporte e lavagem gástrica. O fluconazol é amplamente excretado na urina; a diurese forçada deverá aumentar a taxa de eliminação. Uma sessão de hemodiálise de 3 horas diminui os níveis plasmáticos em aproximadamente 50%.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0571.0084

Farm. Resp.: Rander Maia

CRF-MG nº 2546

BELFAR LTDA.

Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220

CNPJ: 18.324.343/0001-77 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 031 0055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12						VPS	CÁPSULA