

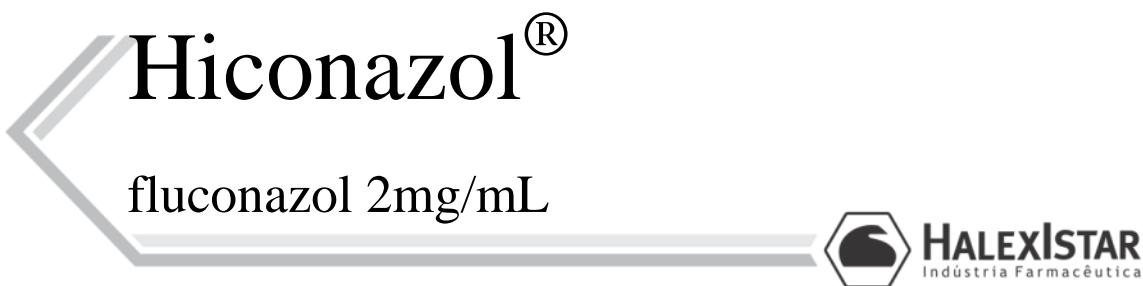
BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

HICONAZOL

HALEX ISTAR

SOLUÇÃO INJETÁVEL

2 mg/mL



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Hiconazol®

fluconazol

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 2 mg/mL

Embalagem contendo bolsa plástica com 100 mL

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INFUSÃO INTRAVENOSA.

SISTEMA FECHADO- ISTARBAG (PVC)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução de Hiconazol® contém:

fluconazol (D.C.B.: 04109)..... 2mg

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

pH: 4,0 a 8,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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.

Hiconazol®, solução para infusão intravenosa é indicado no tratamento das seguintes condições:

1. Criptococose, incluindo meningite criptocócica e infecções em outros locais, como, por exemplo, pulmonares e cutâneas. Podem ser tratados pacientes sadios e pacientes portadores do vírus HIV, em transplantes de órgãos ou outras causas de imunossupressão. Hiconazol® pode ser usado como terapia de manutenção para prevenir recidiva de doença criptocócica em pacientes portadores do vírus HIV.

2. Candidíase sistêmica, incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras formas de infecção invasiva por *Candida*, como infecções do peritônio, endocárdio, olhos e tratos pulmonar e urinário. Podem ser tratados pacientes com doenças malignas, pacientes em unidades de terapia intensiva, pacientes recebendo terapia citotóxica ou imunossupressiva ou com outros fatores que predisponham infecções por *Candida*.

3. Candidíase de mucosa, incluindo orofaríngea, esofágica, infecções broncopulmonares não invasivas, candidúria, candidíase mucocutânea e candidíase oral atrófica crônica (lesão bucal associada a dentaduras). Podem ser tratados pacientes sadios e pacientes com função imunocomprometida. Prevenção de recidiva de candidíase orofaríngea em pacientes portadores do vírus HIV.

4. Prevenção de infecções fúngicas em pacientes com doenças malignas e que estão predispostos a tais infecções devido à quimioterapia citotóxica ou radioterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Candidíase Orofaríngea

Em um estudo realizado em 73 pacientes com candidíase orofaríngea após radioterapia devido a câncer de cabeça e pescoço, foi observado que o fluconazol (50 mg/dia, 7 dias) foi mais efetivo que a anfotericina B (10 mg, oral, 4 vezes ao dia, 14 dias). Após 14 dias, a taxa de resposta clínica e micológica foi de 92% e 46% para o fluconazol e de 72% e 31% para a anfotericina. Seis meses após o tratamento, 51% dos pacientes que usaram fluconazol e 66% dos que usaram anfotericina já apresentaram reinfecção.

Em outro estudo randomizado, 268 pacientes receberam fluconazol suspensão 50 mg/5 mL ou anfotericina B (0,5 g/5 mL) 5 mL, 3 vezes ao dia. A duração do tratamento foi de 10 dias para ambas as medicações. A eficácia do fluconazol foi maior do que a da anfotericina (taxa de cura de 48% e 35%, respectivamente), mas ao contrário do trabalho anterior, a diferença não era estatisticamente significante².

Em relação ao itraconazol, a eficácia do fluconazol é equivalente. Um trabalho avaliou 179 pacientes com candidíase orofaríngea associada ao HIV divididos em três grupos: um que recebeu itraconazol 200 mg/dia, por 14 dias, o segundo fluconazol 100 mg/dia, por 14 dias e o terceiro itraconazol 200 mg/dia, por 7 dias. Após 14 dias do início do tratamento as lesões tinham desaparecido completamente em 97%, 87% e 86%, respectivamente³. Outros trabalhos mostraram resultados semelhantes⁴, porém um estudo observou que o regime de 14 dias de fluconazol (100 mg/dia) e de itraconazol (100 mg/dia) tem eficácia equivalente (90%), mas o regime de 7 dias de itraconazol (100 mg/2 vezes ao dia) apresenta menor eficácia (82%)⁵.

O fluconazol (50 mg/dia) foi superior ao cetoconazol (200 mg/dia) para o tratamento de candidíase orofaríngea em pacientes portadores do vírus HIV em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado. Todos os pacientes que receberam fluconazol apresentaram cura clínica contra 75% dos que usaram cetoconazol ($p < 0,05$). A erradicação do fungo (evidenciada através de cultura negativa ao final do tratamento) foi observada em 87% e 69%, respectivamente, porém a diferença não foi estatisticamente significativa⁶. Em pacientes com câncer e candidíase oral a eficácia de fluconazol (100 mg/dia, oral) foi similar ao do cetoconazol (400 mg/dia) segundo um estudo duplo-cego e randomizado, que também observou que a recidiva do quadro ocorreu em tempo menor no grupo tratado com cetoconazol⁷.

Em 46 crianças infectadas pelo HIV, o fluconazol (3 mg/kg) foi tão efetivo quanto o cetoconazol (7 mg/kg) para o tratamento de candidíase orofaríngea⁸.

O fluconazol (150 mg, dose única oral) é mais efetivo que nistatina (500.000 UI, 4 vezes ao dia por 14 dias) para o tratamento de candidíase oral segundo um estudo multicêntrico realizado com 138 pacientes portadores do vírus HIV. A taxa de cura com fluconazol foi de 87% e a de nistatina de 52% e a taxa de recorrência após 28 dias (44% vs 18%) também foi estatisticamente significativa⁹.

Candidíase Sistêmica

O fluconazol (200 a 600 mg/dia) foi mais efetivo e menos tóxico quando comparado a anfotericina B (0,3 a 1,2 mg/kg/dia) em 45 pacientes com câncer e candidíase hematogênica. Após o final do tratamento (10 a 13 dias), a taxa de resposta foi de 73% para pacientes tratados com fluconazol e 71% com anfotericina ($p < 0,0001$)¹⁰.

Em pacientes com candidíase sistêmica, sem neutropenia, a combinação entre anfotericina B e fluocitosina parece ser tão efetiva quanto o fluconazol. Em estudo prospectivo, randomizado, realizado com 72 pacientes de uma unidade de terapia intensiva, foram estudados 2 grupos: fluconazol (400 mg no primeiro dia e 200 mg nos subsequentes, via endovenosa) ou anfotericina (1 a 1,5 mg/kg em dias alternados) e fluocitosina (7,5 mg/dia). Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos, tanto clínica como microbiologicamente. Apesar da combinação anfotericina/fluocitosina ter taxa de cura maior em casos de peritonite, esta diferença não foi estatisticamente significativa¹¹.

Outro estudo similar em 153 pacientes comparou fluconazol (400 mg/dia) e anfotericina (0,5 a 0,6 mg/kg/dia), ambos endovenosos, mantidos por 2 semanas após a última cultura positiva ou resolução da infecção. Os pacientes que receberam fluconazol após os primeiros 7 dias, se clinicamente bem, passavam a receber o fármaco por via oral. Não houve diferença estatística na taxa de cura entre os grupos (70% vs 79%, respectivamente)¹².

Candidíase Esofágica

O fluconazol (100 mg/2 vezes ao dia) mostrou taxas de cura endoscópica maior que o itraconazol (100 mg/2 vezes ao dia) após o primeiro episódio de candidíase esofágica em pacientes portadores do vírus HIV (n=120). Estes pacientes foram randomizados e receberam as medicações por 3 semanas. A remissão das lesões endoscópicas foi completa em 75%, e parcial em 25% dos pacientes que receberam fluconazol. Os pacientes que receberam itraconazol apresentaram índices de 38% e 47%, respectivamente, sendo que 4 pacientes não apresentaram cura clínica¹³. Outro estudo similar revelou que o fluconazol é mais eficaz do que o itraconazol a curto prazo, mas que esta vantagem se desfaz a longo prazo, quando a eficácia torna-se igual¹⁴.

A eficácia do fluconazol (3 mg/kg) é igual a do itraconazol (3 mg/kg) combinado com fluocitosina (100 mg/kg) segundo um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que foi realizado em 85 pacientes com candidíase esofágica relacionada ao HIV. O tratamento durava de 3 a 4 semanas. Após 3 meses do final do tratamento, a taxa de cura endoscópica do grupo que usou fluconazol foi de 89% e do grupo que usou a combinação 94% ($p = 0,6$), a taxa de cura foi de 94% e 97% ($p = 0,9$),

respectivamente. Nenhuma das diferenças foi estatisticamente relevante¹⁵. Um estudo anterior do mesmo grupo já havia estudado de forma randomizada, duplo-cego e placebo-controlada, fluconazol comparado a fluocitosina isoladamente observando que o fluconazol era mais eficaz¹⁶.

Cento e setenta e cinco pacientes com candidíase esofágica foram randomizados e receberam de forma duplo-cega fluconazol (200 mg/dia) ou caspofungina (50 mg/kg) via intravenosa por 7 a 21 dias. Taxa de resposta clínica e endoscópica combinadas, 5 e 7 dias após o final do tratamento, foi similar entre os 2 grupos: 85% para os que receberam caspofungina e 81% nos que receberam fluconazol. Após 4 semanas do final do tratamento, 28% dos que usaram a caspofungina e 17% dos que usaram fluconazol tinham recaído ($p = 0,19$)¹⁷.

O fluconazol (100 mg/dia) é superior ao cetoconazol (200 mg/dia) para o tratamento de esofagite por *Candida* em pacientes portadores do vírus HIV. Cento e sessenta e nove pacientes com a patologia endoscopicamente comprovada foram incluídos em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego. A taxa de cura clínica entre os pacientes avaliados ($n = 143$) foi de 91% e 52%, respectivamente¹⁸.

Meningite Criptocóccica

Em um estudo multicêntrico, randomizado, o fluconazol foi tão efetivo quanto a anfotericina para tratar meningite meningocócicas em pacientes portadores do vírus HIV. Foram avaliados 194 pacientes e nenhuma diferença significativa foi observada em relação à mortalidade¹⁹. Por outro lado, anfotericina (0,7 mg/kg endovenosa por 7 dias, seguido da mesma dose 3 vezes por semana por 9 semanas) combinada à fluocitosina (150 mg/kg/dia em 4 doses, na mesma frequência que a anfotericina) mostrou-se significativamente superior ao fluconazol (400 mg/dia por 10 semanas, seguido de 200 mg/dia como terapia de manutenção) para o tratamento de homens portadores do vírus HIV e meningite criptocóccica. Dos 14 pacientes que foram incluídos no grupo do fluconazol, 8 apresentaram falha do tratamento, enquanto que no grupo da anfotericina/fluocitosina nenhum²⁰.

Para a prevenção de meningite criptocóccica, o fluconazol (200 mg/dia, via oral) foi superior a anfotericina B semanal (1 mg/kg/dia, via intravenosa) em estudo realizado em pacientes portadores do vírus HIV²¹.

O itraconazol está associado à taxa de recidiva maior do que o fluconazol para o tratamento crônico de manutenção de meningite criptocóccica em pacientes portadores do vírus HIV. Foram estudados 118 pacientes que receberam por um ano uma dose de 200 mg/dia da medicação randomizada. Este estudo foi interrompido por um monitor independente porque o braço do fluconazol apresentava superioridade muito importante. A taxa de recidivas capturadas por culturas líquóricas positivas foi de 4% (fluconazol) e 23% (itraconazol) ($p = 0,006$). A mortalidade não foi diferente entre os grupos²².

Profilaxia de Infecções Fúngicas

O fluconazol (400 mg/dia) foi estatisticamente mais eficaz que a anfotericina B (0,5 mg/kg 3 vezes por semana) para profilaxia de infecções fúngicas em 77 pacientes oncológicos²³. No mesmo ano um trabalho semelhante obteve o mesmo resultado. Um terceiro, que estudou 502 pacientes gravemente imunocomprometidos, mostrou a superioridade do fluconazol sobre a anfotericina e a nistatina nesta indicação²⁵.

Um estudo randomizado comparou a efetividade do fluconazol (100 mg/dia, 1,5 mg/kg se o paciente pesasse menos de 40 kg) com clotrimazol (10 mg, 4 vezes ao dia) nos 100 dias seguintes a um transplante de medula em pacientes não neutropênicos e sem infecção fúngica ativa (172 pacientes). Estes pacientes apresentaram um risco de infecção fúngica superficial de 5% com fluconazol e 9% com clotrimazol ($p = 0,43$). As taxas de colonização foram de 13 e 18%, respectivamente, ao longo de 3 meses. Não houve mortalidade significante mesmo na reavaliação após 6 meses do tratamento²⁶.

Dois estudos observaram que o itraconazol é menos efetivo e melhor tolerado que o fluconazol para a profilaxia antifúngica em pacientes com doenças hematológicas malignas. O primeiro estudo randomizou 213 pacientes de forma duplo-cega em grupos que receberam 2 vezes ao dia 50 mg de fluconazol ou 100 mg de itraconazol associados ao início da quimioterapia e mantidos até que a neutropenia tivesse resolvido. Nenhuma diferença significativa foi observada em relação a infecções definidas clínica e/ou microbiologicamente, febre de origem desconhecida, necessidade de anfotericina endovenosa, reações adversas ou mortalidade. O segundo trabalho (não cego) observou 445 pessoas que usaram itraconazol solução oral 2,5 mg/kg, 2 vezes ao dia ou fluconazol suspensão oral 100 mg/dia durante o período de neutropenia. Houve 1 e 6 casos, respectivamente, de infecções fúngicas, sem significância estatística^{27,28}.

Referências Bibliográficas

1. Finlay PM et al. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumors. *Br J Oral Maxillofac Surg* (34): 23 a 25, 1996.

2. Lefebvre J & Domenge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Lefebvre J & Domenge C* (38): 337 a 342, 2002.
3. Graybill JR et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Méd* (104): 33 a 39, 1998.
4. ICAAC Annual Meeting - Effects of itraconazole in the treatment of oral candidosis in HIV patients, a double-blind, double-dummy, randomized comparison with fluconazole. San Francisco, CA, EUA(112), 1995.
5. Phillips P et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* (26): 1368 a 1373, 1998.
6. De Wit S et al. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* (1): 746 a 748, 1989.
7. Meunier F. Fluconazole treatment of fungal infections in the immunocompromised host. *Semin Oncol* (17): 19 a 23, 1990.
8. Hernandez-Sampelayo T & Multicenter Study Group. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (13): 340 a 344, 1994.
9. Pons V et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* (24): 1204 a 1207, 1997.
10. Anaissie EJ et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Méd* (101): 170 a 176, 1996.
11. Abele-H M et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-Flucytosine for the treatment of systemic candida infection in the intensive care patients. *Infections* (24): 426 a 432, 1996.
12. Rex JH et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Méd*: 1325 a 1330, 1994.
13. Barbaro G & Dilorenzo G. Comparison of therapeutic activity of fluconazole and itraconazole in the treatment of oesophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Ital J Gastroenterol* (27): 175 a 180, 1995.
14. Barbaro G et al. Fluconazole versus itraconazole for *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* (111): 1169 a 1177, 1996.
15. Barbaro G et al. Fluconazole vs itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, multicenter placebo-controlled study. *Chest* (110): 1507 a 1514, 1996^a.
16. Barbaro G et al. Fluconazole vs flucytosine in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Endoscopy* (27): 377 a 383, 1995.
17. Villanueva A et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Méd* (113): 294 a 299, 2002.
18. Laine L et al. Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of *Candida* Esophagitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Méd* (117): 655 a 660, 1992.
19. Saag MS et al. Comparison of amphotericin b with fluconazole in the treatment of acute aids-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Méd* (326): 83 a 89, 1992.
20. Larsen RA et al. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Méd* (113): 183 a 187, 1990.
21. Powderly WG et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Méd* (326): 793 a 798, 1992.
22. Saag MS et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* (28): 291 a 296, 1999.
23. Bodey GP et al. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous Amphotericin B. *Cancer* (73): 2099 a 2106, 1994.
24. Chandrasekar PH & Gatny GM. Effect of fluconazole prophylaxis on fever and use of amphotericin in neutropenic cancer patients. *Chemotherapy* (40): 136 a 143, 1994.
25. Ninane J. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect* (13): 330 a 337, 1994.
26. Macmillan M et al. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Méd* (112): 369 a 379, 2002.
27. Huijgens PC et al. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haematology. *J Clin Pathol* (52): 376 a 380, 1999.

28. Morgenstern GR et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* (105): 901 a 911, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O fluconazol, um agente antifúngico triazólico, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteroides.

A administração oral e intravenosa de fluconazol demonstrou ter atividade em uma variedade de modelos animais com infecção fúngica. Foi demonstrada atividade contra micoses oportunistas, tais como infecções por *Candida spp.*, incluindo candidíase sistêmica em animais imunocomprometidos; por *Cryptococcus neoformans*, incluindo infecções intracranianas; por *Microsporum spp.* e por *Trichophyton spp.* O fluconazol também se mostrou ativo em modelos animais de micoses endêmicas, incluindo infecções com *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, incluindo infecções intracranianas e com *Histoplasma capsulatum* em animais normais ou imunodeprimidos.

Foram relatados casos de superinfecção por outras espécies de *Candida*, que não a *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. Uma dose diária de 50 mg de fluconazol por até 28 dias demonstrou não afetar as concentrações plasmáticas de testosterona nos homens ou as concentrações de esteróides em mulheres em idade reprodutiva. O fluconazol em doses de 200 a 400 mg diários não afeta de modo clinicamente significativo os níveis de esteróides endógenos ou a resposta estimulada do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em voluntários sadios do sexo masculino. Estudos de interação com antipirina indicam que o fluconazol, em dose única ou doses múltiplas de 50 mg, não afeta o metabolismo da mesma.

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 Crianças

Os seguintes dados farmacocinéticos foram relatados em crianças:

| Idade estudada | Dose (mg/kg) | Meia-vida (horas) | AUC(mg. h/mL) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|---------------|
| 11 dias - 11 meses | Única - IV 3 mg/kg | 23,0 | 110,1 |
| 9 meses - 13 anos | Única - Oral 2 mg/kg | 25,0 | 94,7 |
| 9 meses - 13 anos | Única - Oral 8 mg/kg | 19,5 | 362,5 |
| 5 - 15 anos | Múltipla - IV 2 mg/kg | 17,4* | 67,4* |
| 5 - 15 anos | Múltipla - IV 4 mg/kg | 15,2* | 139,1* |
| 5 - 15 anos | Múltipla - IV 8 mg/kg | 17,6* | 196,7* |
| Idade média de 7 anos | Múltipla - Oral 3 mg/kg | 15,5 | 41,6 |

*referente ao último dia

Em recém-nascidos prematuros (em torno de 28 semanas de gestação), foi administrada uma dose intravenosa de 6 mg/kg de fluconazol a cada 3 dias, por um máximo de 5 doses, enquanto o recém-nascido prematuro se encontrava na unidade de terapia intensiva. Ameia-vida média foi de 74 horas (variando entre 44-185) no 1º dia, diminuindo com o tempo para uma meia-vida média de 53 horas (variando entre 30-131) no 7º dia e 47 horas (variando entre 27-68) no 13º dia.

A área sob a curva (em mcg.h/mL) foi de 271 (variando entre 173-385) no 1º dia, aumentando com o tempo para um valor médio de 490 (variando entre 292-734) no 7º dia e diminuindo para um valor médio de 360 (variando entre 167-566) no 13º dia.

O volume de distribuição foi de 1183 mL/kg (variando entre 1070-1470) no 1º dia, aumentando com o tempo para um valor médio de 1184 mL/kg (variando entre 510-2130) no 7º dia e de 1328 mL/kg (variando entre 1040-1680) no 13º dia.

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. AAUC 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 de meia-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

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

Hiconazol® 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 doses múltiplas de fluconazol de 400 mg (por dia) ou mais, baseada em um estudo de interação com doses múltiplas.

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”).

Gravidez: Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizada por mulheres grávidas sem orientação médica ou de cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hiconazol® 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 fluconazol devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. Hiconazol® 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.

A coadministração de Hiconazol®, em doses menores que 400 mg por dia, com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorada (vide itens “4. Contraindicações” e “6. Interações Medicamentosas”).

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.

Hiconazol® deve ser administrado com cuidado a pacientes com essas condições potencialmente pró-arrítmicas. Hiconazol® 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 Hiconazol® 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”).

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. 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 retardos 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, fáscies anormal, desenvolvimento anormal calvária, fenda palatina, fêmur curvando, costelas e ossos longos finos, artrogripose, e doença cardíaca congênita.

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.

Gravidez: Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizada por mulheres grávidas sem orientação médica ou de cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Hiconazol® 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

Ao dirigir veículos ou operar máquinas deve-se levar em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou convulsões.

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: verificar recomendações no item “8. Posologia e Modo de Usar”.
- Uso durante a gravidez e lactação: 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. O uso em lactantes não é recomendado já que o fluconazol é encontrado no leite materno (vide item “5. Advertências e Precauções”).
- Uso em pacientes com insuficiência renal: vide item “8. Posologia e Modo de Usar”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante com os fármacos a seguir é contraindicado:

- **cisaprida:** existem relatos de eventos cardíacos, incluindo *torsade de pointes* em pacientes aos quais fluconazol e cisaprida foram coadministrados. Um estudo controlado verificou que 200 mg de fluconazol uma vez ao dia e 20 mg de cisaprida quatro vezes ao dia levaram a um aumento significante nos níveis plasmáticos de cisaprida e prolongamento do intervalo QTc. O tratamento concomitante com fluconazol e cisaprida é contraindicado em pacientes que recebem 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 QTc e 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 a voluntários saudáveis recebendo fluconazol aumentou as concentrações plasmáticas de fluconazol em 40%. Um efeito desta magnitude não deve requerer uma mudança na posologia de fluconazol em pacientes recebendo diuréticos concomitantes.

- **rifampicina:** a administração concomitante de fluconazol e rifampicina resultou numa redução de 25% na AUC e uma meia-vida 20% menor de fluconazol. Em pacientes recebendo rifampicina concomitante deve ser considerado um aumento da dose de fluconazol.

Efeito do fluconazol sobre outros fármacos:

O fluconazol é um potente inibidor da isoenzima 2C9 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 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 T_{1/2} 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-nortriptilina e/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 funigates*. 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 benzodiazepílico, deve ser considerada uma diminuição na dose do benzodiazepílico 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 T_{1/2} 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 di-hidropiridínicos (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 diáários) 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 resulta 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:** 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 estudo específico, 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:** dois estudos farmacocinéticos com um contraceptivo oral combinado foram realizados usando doses múltiplas de fluconazol. Não houve efeitos relevantes no nível hormonal no estudo de 50 mg de fluconazol, enquanto que com 200

mg diários, as AUCs de etinilestradiol e de levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, é improvável que o uso de doses múltiplas de fluconazol nestas doses tenha um efeito sobre a 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 interação quando o fluconazol é administrado concomitantemente com a rifabutina, levando a níveis séricos aumentados de rifabutina de até 80%. Existem relatos de uveíte em pacientes nos quais a rifabutina e o fluconazol estavam sendo coadministrados. Pacientes recebendo ambos os fármacos 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 Pglicoproteína. 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. Adose 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, devem ser observados quanto aos sinais de toxicidade à mesma enquanto estiverem recebendo fluconazol. Se houver aparecimento de sinais de toxicidade, deverá ser instituída mudança na 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 (inibidora 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.

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

Hiconazol[®], solução para infusão intravenosa, apresentado em bolsas plásticas, deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade do Hiconazol[®] é de 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: Hiconazol[®] é um líquido límpido, incolor, inodoro. Isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIAE MODO DE USAR

Hiconazol[®] deve ser administrado por infusão intravenosa.

A infusão intravenosa apresentada em bolsas plásticas deve ser administrada a uma velocidade que não exceda 10 mL/minuto. A escolha da via de administração depende do estado clínico do paciente. Ao passar da via intravenosa para a oral, ou vice-versa, não há necessidade de mudar a posologia diária. Hiconazol[®] infusão intravenosa é preparado em solução de cloreto de sódio 0,9%, sendo que cada 200 mg (100 mL de solução) contém 15 mmol de Na⁺ e Cl⁻. Uma vez que Hiconazol[®] é disponível como solução salina diluída, a velocidade de administração da infusão deve ser considerada em pacientes que requeiram restrição de sódio ou líquidos. Hiconazol[®] infusão intravenosa é compatível com a administração dos seguintes fluidos:

- Dextrose 20%;
- Solução de Ringer;
- Solução de Hartmann;
- Cloreto de potássio em glicose;
- Bicarbonato de sódio 4,2%;
- Aminofusina;
- Solução salina.

Cuidados especiais antes da administração da Infusão Intravenosa apresentada em Bolsas Plásticas

Hiconazol[®] solução intravenosa é acondicionado em bolsas plásticas e deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. A bolsa é armazenada dentro de um envelope (embalagem externa) que deve ser removido somente no momento do uso. O envelope é uma barreira contra a umidade e mantém a esterilidade do produto. A bolsa plástica deve ser utilizada somente para infusão intravenosa com equipamentos estéreis.

ATENÇÃO: não utilizar bolsas ou outras embalagens plásticas em conexões em série. A utilização de conexões em série pode resultar em embolismo gasoso devido à vazão do ar residual presente na primeira bolsa/embalagem plástica antes da administração do conteúdo da segunda bolsa/embalagem plástica. Não utilize a solução se estiver turva ou precipitada. Embora não tenham sido observadas incompatibilidades específicas, a mistura com qualquer outro fármaco antes da infusão não é recomendada.



Pequenas gotículas entre a bolsa e a sobrebolsa podem estar presentes e é característico do produto e processo produtivo. Alguma opacidade do plástico da bolsa pode ser observada devido ao processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente.

NÃO ADICIONAR MEDICAÇÃO SUPLEMENTAR SIMULTANEAMENTE.

Preparo para Administração

- suspender a bolsa plástica pelo orifício de suporte e fixar no suporte;
- remover o plástico protetor do equipamento de saída;
- conectar o equipamento à bolsa plástica.

POSOLOGIA

Cada mL da solução de Hiconazol® contém 2 mg de fluconazol.

A dose diária de Hiconazol® deve ser baseada na natureza e gravidade da infecção fúngica. A terapia com fluconazol, nos casos de infecções que necessitam de um tratamento com doses múltiplas, deve ser mantida até que parâmetros clínicos ou testes laboratoriais indiquem que a infecção fúngica ativa esteja controlada. Um período inadequado de tratamento pode levar à recorrência da infecção ativa. Pacientes portadores do vírus HIV e meningite criptocócica ou candidíase orofaríngea recorrente requerem usualmente terapia de manutenção para a prevenção de recidivas.

A dose de Hiconazol® utilizada para profilaxia deve ser ajustada conforme o grau de neutropenia. O ajuste da dose deve ser necessariamente estabelecido pelo médico, levando-se em consideração o grau de neutropenia.

Uso em Adultos

1. Para meningite criptocócica e infecções por criptococos em outros locais, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 a 400 mg em dose única diária.

A duração do tratamento em infecções criptocócicas depende da resposta clínica e micológica, porém para a meningite criptocócica o tratamento é de no mínimo 6 a 8 semanas.

2. Para prevenção de recidivas de meningite por criptococos em pacientes portadores do vírus HIV, depois que o paciente receber a terapia primária completa, Hiconazol® pode ser administrado diariamente em doses de 200 mg por período indefinido.

3. Para candidemia, candidíase disseminada ou outras infecções invasivas por *Candida*, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 mg diariamente.

Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 400 mg diárias. A duração do tratamento é baseada na resposta clínica.

4. Para candidíase orofaríngea, a dose usual é de 50 a 100 mg em dose única diária, durante 7 a 14 dias. Quando necessário, o tratamento pode ser continuado por períodos mais longos em pacientes com função imune gravemente comprometida. Para candidíase oral atrófica associada a dentaduras, a dose usual é de 50 mg em dose única diária, durante 14 dias, administrada concomitantemente a medidas antissépticas locais para dentaduras.

Para outras infecções por *Candida* nas mucosas (exceto candidíase vaginal), como, por exemplo, esofagite, infecções broncopulmonares não invasivas, candidíase mucocutânea e candidíria, a dose usual eficaz é de 50 a 100 mg diárias, administrada durante 14 a 30 dias.

Para a prevenção de reincidência de candidíase orofaríngea em pacientes portadores do vírus HIV, depois que o paciente terminar a terapia primária, o fluconazol pode ser administrado em dose única semanal de 150 mg.

5. A dose recomendada de fluconazol para prevenção de candidíase é de 50 a 400 mg em dose única diária, baseada no risco do paciente de desenvolver infecção fúngica. Para pacientes com alto risco de desenvolver infecção sistêmica, por exemplo, pacientes que apresentarem neutropenia profunda ou prolongada, a dose recomendada é de 400 mg em dose única diária. A administração deve começar alguns dias antes do início estimado da neutropenia e continuar por 7 dias depois que a contagem de neutrófilos atingir valores maiores que 1.000 células/mm³.

Uso em Crianças

Assim como em infecções similares em adultos, a duração do tratamento é baseada na resposta clínica e micológica. A dose diária máxima para adultos não deve ser excedida em crianças. O fluconazol deve ser administrado como dose única diária.

A dose recomendada de fluconazol para candidíase de mucosa é de 3 mg/kg diariamente. Uma dose de ataque de 6 mg/kg pode ser utilizada no primeiro dia para alcançar os níveis de *steady state* mais rapidamente.

Para o tratamento de candidíase sistêmica e infecções criptocócicas, a dose recomendada é de 6-12 mg/kg/dia, dependendo da gravidade da infecção.

Para a supressão de recidiva de meningite meningocócica em crianças portadoras do vírus HIV, a dose recomendada de fluconazol é de 6 mg/kg uma vez ao dia.

Para a prevenção de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos considerados de risco como consequência de neutropenia após quimioterapia citotóxica ou radioterapia, a dose deve ser de 3-12 mg/kg/dia, dependendo da extensão e da duração da neutropenia induzida (vide item “8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Adultos”; para crianças com insuficiência renal, vide item “8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Pacientes com Insuficiência Renal”).

Uso em Crianças com 4 semanas de idade ou mais novas

Os neonatos excretam fluconazol lentamente. Nas 2 primeiras semanas de vida, a mesma dose em mg/kg recomendada para crianças mais velhas pode ser adotada, mas administrada a cada 72 horas. Durante a 3^a e 4^a semana de vida, a mesma dose deve ser administrada a cada 48 horas.

Uso em Idosos

Quando não houver evidência de insuficiência renal, deve ser adotada a dose normal recomendada. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor ou igual 50 mL/min), a dose deve ser ajustada conforme descrito a seguir.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Hiconazol[®] é excretado predominantemente de forma inalterada na urina. Em pacientes com insuficiência renal (incluindo crianças) que utilizarão doses múltiplas de fluconazol, uma dose inicial de 50 mg a 400 mg deve ser adotada. Após a dose inicial, a dose diária (de acordo com a indicação) deve estar baseada na tabela a seguir:

| Clearance de creatinina (mL/min) | Porcentagem de dose recomendada |
|---|--|
| > 50 | 100% |
| <50 (sem diálise) | 50% |
| pacientes submetidos à diálise regularmente | 100% da dose após cada diálise |

Instruções no Esquecimento da Dose

Como Hiconazol[®] solução para infusão intravenosa é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hiconazol[®] 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 freqüências: muito comum (1/10); comum (1/100 a <1/10); incomum (1/1.000 a <1/100); rara (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: cefaléia. 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, diarréia, náuseas, vômitos. Incomum: dispesia, 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 ossos: Incomum: mialgia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: 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

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

Quando ocorrer superdose, o tratamento sintomático pode ser adotado, incluindo, se necessário, medidas de suporte. O fluconazol é amplamente excretado na urina; a diurese forçada deve 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.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº.: 1.0311.0118

Farmacêutico Responsável: Viviane Desideri - CRF-GO nº 2362

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDAS OB PREScrição MÉDICA.

 **HALEXISTAR**

Br 153 Km 30 Chaves Reis - Goiânia-GO CEP 74605-030

Tel: (62) 3222-2000 Fax: (62) 3222-2000

CFP: 01.57.0000-01 hor. Endereço: Rua 62 nº 20

ceo@alexistar.com.br www.alexistar.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição / notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|--|--|-------------------|---|-----------------------|---|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 30/04/2014 | | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | --- | ---- | ---- | --- | Notificação realizada apenas para correção dos arquivos (VP e VPS), submetidos no Bulário, haja vista que, equivocadamente em 29/04/2014 (Expediente nº 0326393/14-2) foram submetidas VP e VPS do medicamento similar Hiconazol e não do Fluconazol Genérico | Bula VP e Bula VPS | Solução Injetável, 2mg/ml sol inj inf iv env bolsa plas x 100 mL |
| 29/04/2014 | 0326393/14- 2 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/12/2013 | Versão Atual da Bula Padrão Zoltec | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 05/12/2013 | I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS | Bula VP e Bula VPS | Solução Injetável, 2mg/ml sol inj inf iv env bolsa plas x 100 mL |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|--|------------|--|--|------------|---|-----------------------|---|
| 26/11/2013 | 0989657131 | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | | Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009) | Bula VP e Bula VPS | Solução Injetável, 2mg/ml sol inj inf iv env bolsa plas x 100 mL |
| --- | --- | 10450- SIMILAR- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12 | 05/12/2013 | Versão Atual da Bula Padrão Zoltec | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 05/12/2013 | Inclusão de frase de alerta no item COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? | Bula VPS | Solução Injetável, 2mg/ml sol inj inf iv env bolsa plas x 100 mL |