Zoltec®

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsula Dura

100 mg

Zoltec®
fluconazol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zoltec®
Nome genérico: fluconazol

APRESENTAÇÕES
Zoltec® 100 mg em embalagens contendo 8 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura de Zoltec® 100 mg contém o equivalente a 100 mg de fluconazol.
Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, azul brilhante, vermelho allura 129, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

II - 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.

1. Criptococose, incluindo meningite criptocócica e infecções em outros locais (por exemplo, pulmonares e cutâneas). Podem ser tratados pacientes sadios e pessoas vivendo com HIV, em transplantes de órgãos ou outras causas de imunossupressão. Zoltec® pode ser usado como terapia de manutenção para prevenir recidiva de doença criptocócica em pessoas vivendo com HIV.

2. Candidíase sistêmica, incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras formas de infecções invasivas por *Candida*. Isto inclui 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. Isto inclui orofaríngea, esofágica, infecções broncopulmonares não invasivas, candidúria, candidíase mucocutânea e candidíase oral atrófica crônica (lesão bucal associada à dentaduras). Podem ser tratados pacientes sadios e pacientes com função imunocomprometida. Prevenção de recidiva de candidíase orofaríngea em pessoas vivendo com 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, por 7 dias) foi mais efetivo que a anfotericina B (10 mg oral, 4 vezes ao dia, por 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 B. Seis meses após o tratamento, 51% dos pacientes que usaram fluconazol, e 66% dos que usaram anfotericina B, já apresentaram reinfecção.[1]

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 B (taxa de cura de 48% e 35%, respectivamente), mas ao contrário do trabalho anterior, a diferença não era estatisticamente significante.[2]

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 recebeu fluconazol 100 mg/dia, por 14 dias, e o terceiro recebeu itraconazol 200 mg/dia, por 7 dias. Após 14 dias do início do tratamento as lesões tinham desaparecido completamente em 97%, 87% e 86%, respectivamente.[3] Outros trabalhos mostraram resultados semelhantes[4], 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 pessoas vivendo com HIV em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado. Todos os 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 significativa.[6] 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 cetoconazol.[7]

Em 46 crianças vivendo com HIV, o fluconazol (3 mg/kg) foi tão efetivo quanto o cetoconazol (7 mg/kg) para o tratamento de candidíase orofaríngea.[8]

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 pessoas vivendo com 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 significativa.[9]

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 B (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 B (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 B/fluocitosina ter taxa de cura maior em casos de peritonite, esta diferença não foi estatisticamente significativa.[11]

Outro estudo similar em 153 pacientes comparou fluconazol (400 mg/dia) e anfotericina B (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 pessoas vivendo com 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 clínica.[13] Outro estudo similar revelou que o fluconazol é mais eficaz do que o itraconazol em curto prazo, mas que esta vantagem se desfaz em longo prazo, quando a eficácia torna-se igual.[14]

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 relevante.[15] Um estudo anterior do mesmo grupo já havia estudado de forma randomizada, duplo-cego e placebo-controlado, fluconazol comparado a fluocitosina isoladamente, observando que o fluconazol era mais eficaz.[16]

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. A 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 pessoas vivendo com HIV. Cento e sessenta e nove indivíduos 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%, respectivamente.[18]

Meningite Criptocócica
Em um estudo multicêntrico, randomizado, o fluconazol foi tão efetivo quanto a anfotericina B para tratar meningite meningocócica em pessoas vivendo com HIV. Foram avaliados 194 indivíduos e nenhuma diferença significativa foi observada em relação à mortalidade.[19] Por outro lado, anfotericina B (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 B) 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 vivendo com HIV e meningite criptocócica. Dos 14 indivíduos que foram incluídos no grupo do fluconazol, 8 apresentaram falha do tratamento, enquanto que no grupo da anfotericina B/fluocitosina, nenhum.[20]

Para a prevenção de meningite criptocócica, o fluconazol (200 mg/dia, via oral) foi superior à anfotericina B semanal (1 mg/kg/dia, via intravenosa) em estudo realizado em pessoas vivendo com HIV.[21]

O itraconazol está associado à taxa de recidiva maior do que o fluconazol para o tratamento crônico de manutenção de meningite criptocócica em pessoas vivendo com HIV. Foram estudados 118 indivíduos, 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 liquóricas positivas foi de 4% (fluconazol) e 23% (itraconazol) (p=0,006). A mortalidade não foi diferente entre os grupos.[22]

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 oncológicos.[23] No mesmo ano um trabalho semelhante[24] obteve o mesmo resultado. Um terceiro, que estudou 502 pacientes gravemente imunocomprometidos, mostrou a superioridade do fluconazol sobre a anfotericina B e a nistatina nesta indicação.[25]

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 tratamento.[26]

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 B 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

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 trestment 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 trestment of oesophageal candidiasis in AIDS patients: aa 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, multcenter placebo-controlled study. *Chest* (110): 1507 a 1514, 1996[a].
16. Barbaro G et al. Fluconazole vs flucytosine in the trestment 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 trestment of esophageal candidiasis. *Am J Méd* (113): 294 a 299, 2002.
18. Laine L et al. Fluconazole compared with ketoconazole for the trestment 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 haemato-oncology. *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
Grupo Farmacoterapêutico: antimicóticos para uso sistêmico, derivados triazólicos.

Modo de ação
O fluconazol, um agente antifúngico triazólico, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteroides. Seu principal modo de ação é a inibição da desmetilação de 14-alfa-lanosterol mediada por citocromo P-450, um passo essencial na biossíntese de ergosterol pelos fungos. O acúmulo de 14-alfa-metil esterois se correlaciona com a subsequente perda de ergosterol na membrana celular dos fungos e pode ser responsável pela atividade antifúngica do fluconazol. Demonstrou-se que o fluconazol é mais seletivo para as enzimas do citocromo P 450 fúngicas do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P-450 de mamíferos.

O fluconazol é altamente específico para enzimas fúngicas dependentes do citocromo P 450. Foi demonstrado que 50 mg diários de fluconazol administrados por até 28 dias não afetam as concentrações plasmáticas de testosterona em homens ou concentrações de esteroides em mulheres em idade fértil. O fluconazol 200 mg a 400 mg diariamente não tem efeito clinicamente significativo nos níveis endógenos de esteroides ou na resposta estimulada pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) em voluntários sadios do sexo masculino. Estudos de interação com antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afetam seu metabolismo.

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

Microbiologia
In vitro, o fluconazol exibe atividade antifúngica contra as espécies de *Candida* clinicamente comuns (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* demonstra susceptibilidade reduzida ao fluconazol, enquanto *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol. As CIMs e o valor de corte epidemiológico da EUCAST (ECOFF) do fluconazol para *C. guilliermondii* são mais altas do que para *C. albicans*. A espécie recentemente emergente *C. auris* tende a ser relativamente resistente ao fluconazol.

O fluconazol também exibe atividade *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* assim como os fungos endêmicos *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

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 *C. 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.

Mecanismos de resistência
Em espécies geralmente suscetíveis de *Candida*, o mecanismo de resistência mais comumente encontrado envolve as enzimas alvo dos azois, responsáveis pela biossíntese do ergosterol. Mutações pontuais no gene (*ERG11*) que codifica para a enzima alvo levam a um alvo alterado com menor afinidade por azois. A superexpressão do *ERG11* resulta na produção de altas concentrações da enzima alvo, criando a necessidade de maiores concentrações intracelulares de drogas para inibir todas as moléculas da enzima na célula.

O segundo mecanismo principal de resistência a drogas envolve o efluxo ativo de fluconazol para fora da célula através da ativação de dois tipos de transportadores de efluxo de múltiplas drogas; os principais facilitadores (codificados pelos genes *MDR*) e os da superfamília do cassete de ligação ao ATP (codificados pelos genes *CDR*). A regulação positiva do gene *MDR* leva à resistência ao fluconazol, enquanto a regulação positiva dos genes *CDR* pode levar à resistência a múltiplos azois.

A resistência na *Candida glabrata* geralmente inclui a regulação positiva dos genes *CDR*, resultando em resistência a múltiplos azois.

Houve relatos de superinfecção por outras espécies de *Candida*, que não a *C. albicans*, que frequentemente apresentam suscetibilidade reduzida (*C. glabrata*) ou resistência ao fluconazol (por exemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Essas infecções podem requerer terapia antifúngica alternativa.

Pontos de corte

Informações de referência do EUCAST
Com base em análises de dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), suscetibilidade *in vitro* e resposta clínica, o EUCAST AFST (Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana - Subcomitê de Testes de Susceptibilidade Antifúngica) determinou pontos de corte para o fluconazol para as espécies de *Candida* (documento racional EUCAST fluconazole; Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana, Agentes Antifúngicos, tabelas de Pontos de Corte para interpretação de CIMs). Estes foram divididos em pontos de corte não relacionados a espécies, que foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas e pontos de corte relacionados a espécies para aquelas espécies mais frequentemente associadas à infecção humana. Esses pontos de corte são apresentados na tabela abaixo:

Antifúngico	**Pontos de corte relacionados a espécies (S≤/R>) em mg/L**						**Pontos de corte não relacionados a espécies[A] S≤/R> em mg/L**
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
fluconazol	2/4	2/4	0,001/16*	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptível, R = Resistente
A = Pontos de corte não relacionados a espécies foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas. Eles são para uso somente em organismos que não possuem pontos de corte específicos.
-- = O teste de suscetibilidade não é recomendado, pois a espécie é um alvo inadequado para a terapia com o medicamento.
* = Todo o *C. glabrata* está na categoria I. As CIMs contra *C. glabrata* devem ser interpretadas como resistentes quando acima de 16 mg/L. A categoria suscetível (≤0,001 mg/L) é simplesmente para evitar a classificação incorreta das cepas "I" como cepas "S". I - Suscetível, exposição aumentada: Um microrganismo é classificado como Suscetível, exposição aumentada quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao agente é aumentada ajustando o regime posológico ou por sua concentração no local da infecção.

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 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 a 5 dias com doses diárias, são alcançados 90% dos níveis de equilíbrio (steady state).

A administração de uma dose de ataque (Dia 1), equivalente ao dobro da dose diária usual, atinge níveis plasmáticos de aproximadamente 90% dos níveis de equilíbrio (*steady state*) no Dia 2. 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 fluído cérebro-espinhal (FCE) 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 Dia 7 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.

Um estudo farmacocinético em 10 lactantes, que pararam de amamentar temporária ou permanentemente seus lactentes, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno por 48 horas após uma dose única de 150 mg de Zoltec®. O fluconazol foi detectado no leite materno em uma concentração média de aproximadamente 98% da do plasma materno. O pico médio da concentração de leite materno foi de 2,61 mg/L às 5,2 horas pós-dose.

Farmacocinética em Crianças
Os seguintes dados farmacocinéticos foram relatados em crianças conforme Tabela 1:

Tabela 1: Dados de Farmacocinética em Crianças

Idade estudada	Dose (mg/kg)	Meia-vida (horas)	AUC (µg .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 anos – 15 anos	Múltipla – IV 2 mg/kg	17,4*	67,4*
5 anos – 15 anos	Múltipla – IV 4 mg/kg	15,2*	139,1*
5 anos – 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. A meia-vida média (horas) foi de 74 (variando entre 44-185) no Dia 1, diminuindo com o tempo para uma meia-vida média de 53 (variando entre 30-131) no Dia 7 e 47 horas (variando entre 27-68) no Dia 13.

A AUC (µg.h/mL) foi de 271 (variando entre 173-385) no Dia 1, aumentando para um valor médio de 490 (variando entre 292-734) no Dia 7 e diminuindo para um valor médio de 360 (variando entre 167-566) no Dia 13.

O volume de distribuição (mL/Kg) foi de 1.183 (variando entre 1.070-1.470) no Dia 1, aumentando com o tempo para um valor médio de 1.184 mL/kg (variando entre 510-2.130) no Dia 7 e de 1.328 mL/kg (variando entre 1.040-1.680) no Dia 13.

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 $C_{máx}$ foi de 1,54 µg/mL e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi de 76,4 ± 20,3 µg.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 $C_{máx}$. Além disso, o clearance de creatinina (74 mL/min), a porcentagem de fármaco inalterado recuperado na urina (0-24 horas, 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 à 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 à 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 quatro 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 mg/kg, 10 mg/kg ou 20 mg/kg, ou doses parenterais de 5 mg/kg, 25 mg/kg 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 mg/kg, 20 mg/kg 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 subitem Propriedades farmacodinâmicas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zoltec® não deve ser utilizado em 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 Zoltec® de 400 mg/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 Zoltec® (vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com fluconazol e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor. Após 15 dias, a doação deve ser avaliada por profissional qualificado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zoltec® deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção hepática.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, em pacientes com disfunção hepática, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função 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. fluconazol 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. Foi relatada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Pessoas vivendo com HIV são mais predispostas a desenvolver reações cutâneas graves a diversos fármacos. Caso os pacientes sob tratamento de infecções fúngicas superficiais desenvolvam rash cutâneo 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 rashes cutâneos devem ser monitorados, sendo que o fluconazol deve ser descontinuado se ocorrerem lesões bolhosas ou eritemas multiformes.

A coadministração de fluconazol, em doses menores que 400 mg/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.

Alguns azólicos, incluindo o fluconazol, foram associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O fluconazol causa o prolongamento do intervalo QT através da inibição da corrente do canal de potássio retificador (Ikr). O prolongamento do intervalo QT causado por outros medicamentos (como a amiodarona) pode ser amplificado através da inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). 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. Os pacientes com hipocalemia e insuficiência cardíaca avançada apresentam um risco aumentado de ocorrência de arritmias ventriculares e *Torsade de Pointes* com risco de vida.

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

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "Torsades de Pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP2C9 e um inibidor moderado da CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. Pacientes tratados com fluconazol 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).

Insuficiência adrenal tem sido relatada em pacientes recebendo outros azóis (por exemplo, cetoconazol).

Casos reversíveis de insuficiência adrenal foram relatados em pacientes recebendo fluconazol.

Candidíase
Estudos têm mostrado uma prevalência crescente de infecções por espécies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. Estes são frequentemente resistentes (por exemplo, *C. krusei* e *C. auris*) ou mostram susceptibilidade reduzida ao fluconazol (*C. glabrata*). Essas infecções podem exigir terapia antifúngica alternativa secundária à falha do tratamento. Assim, os prescritores são aconselhados a levar em consideração a prevalência de resistência ao fluconazol em várias espécies de *Candida* (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Zoltec® cápsulas duras contém lactose e não deve ser administrado a pacientes com problemas congênitos raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose de Lapp.
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/cápsula dura.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Fertilidade, gravidez e lactação

Uso durante a Gravidez
O uso durante a gravidez deve ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais, nas quais o fluconazol pode ser usado se o benefício superar o possível risco para o feto. Devem ser consideradas medidas contraceptivas eficazes nas mulheres em idade fértil que devem continuar durante todo o período de tratamento e durante aproximadamente uma semana (5 a 6 meia-vidas) após a dose final.

Houve relatos de aborto espontâneo e anormalidades congênitas em lactentes cujas mães foram tratadas com 150 mg de fluconazol como dose única ou repetida no primeiro trimestre.

Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para coccidioidomicose com altas doses (400 mg/dia a 800 mg/dia) de Zoltec® 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 mg/kg 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 mg/kg e 50 mg/kg ou doses maiores. Com doses variando de 80 mg/kg (aproximadamente 20-60 vezes a dose recomendada para humanos) a 320 mg/kg, a embrioletalidade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e ossificação craniofacial 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.

Relatos de casos 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.

Zoltec® 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
O fluconazol é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes às do plasma (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Desta maneira, seu uso em mulheres lactantes não é recomendado. A meia-vida de eliminação pelo leite materno aproxima-se da meia-vida de eliminação plasmática de 30 horas. A dose diária estimada de fluconazol para lactentes pelo leite materno (assumindo um consumo médio de leite de 150 mL/kg/dia) baseado no pico médio da concentração de leite é de 0,39 mg/kg/dia, que é de aproximadamente 40% da dose neonatal recomendada (<2 semanas de idade) ou 13% da dose recomendada para lactentes para candidíase de mucosa.

A amamentação não é recomendada após o uso repetido, ou após altas doses de fluconazol. Os benefícios para o desenvolvimento e saúde da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe por Zoltec®, e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada a partir de Zoltec®, ou a partir de condições maternas fundamentais.

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.

Atenção: Contém os corantes azul brilhante, vermelho allura 129, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

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 recebendo fluconazol concomitantemente com cisaprida. Um estudo controlado concluiu que o tratamento concomitante com fluconazol 200 mg uma vez ao dia e 20 mg de cisaprida quatro vezes ao dia produziu um aumento significante nos níveis plasmáticos de cisaprida e prolongamento do intervalo QTc. A coadministração de fluconazol e cisaprida é contraindicada em pacientes que recebem fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

terfenadina: foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de disritmias cardíacas sérias secundárias ao 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/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/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).

Uso concomitante que deve ser evitado ou usado com cautela:

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

lemborexante: a administração concomitante de fluconazol aumentou a $C_{máx}$ e AUC de lemborexante em aproximadamente 1,6 e 4,2 vezes, respectivamente, o que se espera que aumente o risco de reações adversas, tais como sonolência. Evitar o uso concomitante de lemborexante.

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 área sob a curva concentração versus tempo (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 inibidor moderado das isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). O fluconazol também é um inibidor da isoenzima CYP2C19. 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 a 5 dias após a descontinuação do tratamento de fluconazol por causa da meia-vida longa do fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

abrocitinibe: o fluconazol (inibidor da CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentou a exposição da fração ativa de abrocitinibe em 155%. Se coadministrado com fluconazol, ajuste a dose de abrocitinibe conforme instruído na bula de abrocitinibe.

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 1 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 *Candida 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 ou indandiona deve ser cuidadosamente monitorado. Pode ser necessário ajuste de dose desses anticoagulantes.

azitromicina: um estudo com três braços do tipo crossover, aberto, randomizado em 18 voluntários saudáveis avaliou os efeitos da azitromicina, 1.200 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 benzodiazepínico, deve ser considerada uma diminuição na dose do benzodiazepínico e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.

O fluconazol aumenta a AUC de triazolam (dose única) em aproximadamente 50%, a $C_{máx}$ em 20% a 32% e aumenta a $t_{1/2}$ em 25% a 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, verapamil e felodipino) são metabolizados pela CYP3A4. O 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 $C_{máx}$ 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 12 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 (dependente de dose) quando fluconazol é coadministrado com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP3A4, como a atorvastatina e a sinvastatina ou pela CYP2C9, como a fluvastatina (diminuição do metabolismo hepático da

estatina). 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. Doses mais baixas de inibidores da HMG-CoA redutase podem ser necessárias, conforme instruído nas informações de prescrição de estatinas.

ibrutinibe: inibidores moderados da CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de ibrutinibe e podem aumentar o risco de toxicidade. Se a combinação não puder ser evitada, reduza a dose de ibrutinibe, conforme instruído nas informações de prescrição do ibrutinibe, e forneça um acompanhamento clínico próximo.

ivacaftor (sozinho ou combinado com medicamentos da mesma classe terapêutica): a coadministração com ivacaftor, um potenciador regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), aumento da exposição ao ivacaftor em 3 vezes e exposição ao hidroximetil-ivacaftor (M1) em 1,9 vezes. É necessária uma redução da dose de ivacaftor (sozinho ou combinado), conforme instruído nas informações de prescrição do ivacaftor (sozinho ou combinado).

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.

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

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

fármacos anti-inflamatórios não esteroides: a $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que são metabolizados pela CYP2C9 (p.ex., naproxeno, lomoxicam, meloxicam, diclofenaco). Recomenda-se monitoramento frequente de eventos adversos e da toxicidade relacionada aos AINEs. Pode ser necessário ajuste da dose dos AINEs.

olaparibe: inibidores moderados de CYP3A4, tais como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de olaparibe. O uso concomitante não é recomendado. Se a combinação não puder ser evitada, limitar a dose de olaparibe a 200 mg duas vezes ao dia.

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 3 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 $C_{máx}$ 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 (por exemplo, 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, 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 de CYP2C19 (por exemplo, o fluconazol). Pode ser necessário um ajuste da dose de tofacitinibe.

tolvaptano: a exposição ao tolvaptano aumenta significativamente (200% na AUC; 80% na $C_{máx}$) quando o tolvaptano, um substrato do CYP3A4, é coadministrado com fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A4, com risco de aumento significativo dos efeitos adversos, especialmente significativo na diurese, desidratação e insuficiência renal aguda. Em caso de uso concomitante, a dose de tolvaptano deve ser reduzida e o paciente tratado com cautela.

alcaloides da vinca: apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcaloides da vinca (por exemplo, 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 sistema nervoso central (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 8 homens saudáveis resultou em um aumento na $C_{máx}$ e AUCτ 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 recomendada.

zidovudina: o fluconazol aumenta a $C_{máx}$ e a AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, por causa de uma redução de aproximadamente 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.

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

Zoltec® 100 mg cápsulas duras deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Zoltec® 100 mg cápsulas duras 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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: cápsulas gelatinosas contendo pó esbranquiçado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas duras podem ser tomadas juntamente com as refeições e devem ser engolidas inteiras.

A dose diária de fluconazol deve ser baseada na natureza e gravidade da infecção fúngica. A terapia nesses casos de infecções que necessitam de um tratamento com doses múltiplas, 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. Pessoas vivendo com HIV e meningite criptocócica ou candidíase orofaríngea recorrente requerem usualmente terapia de manutenção para a prevenção de recidivas.

NAS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO ABAIXO, A DOSE DIÁRIA DE FLUCONAZOL É A MESMA PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL (CÁPSULAS DURAS) E A INTRAVENOSA, POIS A ABSORÇÃO ORAL É RÁPIDA E QUASE COMPLETA.

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 mg 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.

Para prevenção de recidivas de meningite por criptococos em pessoas vivendo com HIV, depois que o paciente receber a terapia primária completa, Zoltec® pode ser administrado em doses de 200 mg uma vez por dia, por período indefinido.

2. Para candidemia, candidíase disseminada ou outras infecções invasivas por *Candida*, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 400 mg uma vez por dia. A duração do tratamento é baseada na resposta clínica.

3. Para candidíase orofaríngea, a dose usual é de 50 mg 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 (por exemplo, esofagite, infecções broncopulmonares não invasivas, candidíase mucocutânea e candidúria, etc.) a dose usual eficaz é de 50 mg a 100 mg uma vez ao dia, administrada durante 14 a 30 dias.

Para a prevenção de reincidência de candidíase orofaríngea em pessoas vivendo com HIV, depois que o indivíduo terminar a terapia primária, o Zoltec® pode ser administrado em dose única semanal de 150 mg.

4. A dose recomendada de Zoltec® para prevenção de candidíase é de 50 mg 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/mm^3.

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 Zoltec® deve ser administrado como dose única diária.

A dose recomendada de Zoltec® para candidíase de mucosa é de 3 mg/kg uma vez por dia. Uma dose de ataque de 6 mg/kg pode ser utilizada no primeiro dia para alcançar os níveis de equilíbrio (steady state) mais rapidamente.

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

Para a supressão de recidiva de meningite meningocócica em crianças vivendo com HIV, a dose recomendada de Zoltec® 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 mg/kg a 12 mg/kg uma vez por 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 Zoltec® lentamente. Nas 2 primeiras semanas de vida, a mesma dose em mg/kg para crianças mais velhas pode ser adotada, mas administrada a cada 72 horas. Durante a 3ª e 4ª 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 <50 mL/min), a dose deve ser ajustada conforme descrito a seguir.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
Zoltec® é excretado predominantemente de forma inalterada na urina. Em pacientes com insuficiência renal (incluindo crianças) que utilizarão doses múltiplas de Zoltec®, 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 ser administrada conforme descrito na Tabela 2:

Tabela 2. Dose diária

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose recomendada (%)
>50	100
≤50 (sem diálise)	50
Hemodiálise	100 após cada hemodiálise

Os pacientes submetidos à hemodiálise devem receber 100% da dose recomendada após cada hemodiálise; no dia sem diálise, os pacientes devem receber uma dose reduzida de acordo com seu clearence de creatinina.

Administração
Zoltec® pode ser administrado tanto por via oral (cápsulas duras) como por infusão intravenosa (solução para infusão) a uma taxa não superior a 10 mg/minutos, a via de administração depende do estado do paciente. Ao transferir da via intravenosa para a via oral, ou vice e versa, não há necessidade de alterar a dose diária. Zoltec® é formulado a 0,9% de solução de cloreto de sódio, cada 200 mg (frasco de 100 mL) contém 15 mmol de Na^+ e Cl^- cada. Uma vez que Zoltec® está disponível na solução salina diluída, em pacientes que necessitam de sódio ou de restrição de fluidos, deve-se considerar a taxa de administração do fluido.

Instruções no Esquecimento da Dose
Caso o paciente se esqueça de utilizar Zoltec® cápsulas duras 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

Zoltec® geralmente é bem tolerado.

Resumo do perfil de segurança
Foi notificada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) em associação com o tratamento com fluconazol (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em alguns pacientes, especialmente naqueles com doenças subjacentes sérias, como câncer e pessoas vivendo com HIV, 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 (≥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).

Classe de Sistema de Órgão	Frequência	Reações adversas

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 cutâneo
	incomum	prurido, urticária, aumento da sudorese, erupção medicamentosa[a]
	rara	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa generalizada aguda, dermatite esfoliativa, edema facial, alopecia
	não conhecida	reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	incomum	mialgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	incomum	fadiga, mal-estar, astenia, febre

[a] incluindo erupção medicamentosa fixa

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 e lavagem gástrica. 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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0424

Produzido por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, n° 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

ZTCCAP_28

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

Zoltec®

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsula Dura

150 mg

Zoltec®
fluconazol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zoltec®
Nome genérico: fluconazol

APRESENTAÇÕES
Zoltec® 150 mg em embalagens contendo 1 ou 2 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura de Zoltec® contém o equivalente a 150 mg de fluconazol.
Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, azul brilhante, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

II - 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.

Zoltec® (fluconazol) 150 mg 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 (três 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 significantemente 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 (1.200 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]

Referências

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 itraconcazole 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: antimicóticos para uso sistêmico, derivados triazólicos.

Modo de ação

O fluconazol, um agente antifúngico triazólico, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteroides. Seu principal modo de ação é a inibição da desmetilação de 14-alfa-lanosterol mediada por citocromo P-450, um passo essencial na biossíntese de ergosterol pelos fungos. O acúmulo de 14-alfa-metil esterois se correlaciona com a subsequente perda de ergosterol na membrana celular dos fungos e pode ser responsável pela atividade antifúngica do fluconazol. Demonstrou-se que o fluconazol é mais seletivo para as enzimas do citocromo P 450 fúngicas do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P-450 de mamíferos.

O fluconazol é altamente específico para enzimas fúngicas dependentes do citocromo P 450.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

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

Microbiologia

In vitro, o fluconazol exibe atividade antifúngica contra as espécies de *Candida* clinicamente comuns (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* demonstra susceptibilidade reduzida ao fluconazol,

enquanto *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol. As CIMs e o valor de corte epidemiológico da EUCAST (ECOFF) do fluconazol para *C. guilliermondii* são mais altas do que para *C. albicans*. A espécie recentemente emergente *C. auris* tende a ser relativamente resistente ao fluconazol.

O fluconazol também exibe atividade *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* assim como os fungos endêmicos *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

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 *C. 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.

Mecanismos de resistência
Em espécies geralmente suscetíveis de *Candida*, o mecanismo de resistência mais comumente encontrado envolve as enzimas alvo dos azois, responsáveis pela biossíntese do ergosterol. Mutações pontuais no gene (*ERG11*) que codifica para a enzima alvo levam a um alvo alterado com menor afinidade por azois. A superexpressão do *ERG11* resulta na produção de altas concentrações da enzima alvo, criando a necessidade de maiores concentrações intracelulares de drogas para inibir todas as moléculas da enzima na célula.

O segundo mecanismo principal de resistência a drogas envolve o efluxo ativo de fluconazol para fora da célula através da ativação de dois tipos de transportadores de efluxo de múltiplas drogas; os principais facilitadores (codificados pelos genes *MDR*) e os da superfamília do cassete de ligação ao ATP (codificados pelos genes *CDR*). A regulação positiva do gene *MDR* leva à resistência ao fluconazol, enquanto a regulação positiva dos genes *CDR* pode levar à resistência a múltiplos azois.

A resistência na *Candida glabrata* geralmente inclui a regulação positiva dos genes *CDR*, resultando em resistência a múltiplos azois.

Houve relatos de superinfecção por outras espécies de *Candida* que não *C. albicans*, que frequentemente apresentam suscetibilidade reduzida (*C. glabrata*) ou resistência ao fluconazol (por exemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Essas infecções podem requerer terapia antifúngica alternativa.

Pontos de corte

Informações de referência do EUCAST
Com base em análises de dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), suscetibilidade *in vitro* e resposta clínica, o EUCAST AFST (Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana - Subcomitê de Testes de Susceptibilidade Antifúngica) determinou pontos de corte para o fluconazol para as espécies de *Candida* (documento racional EUCAST Fluconazole; Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana, Agentes Antifúngicos, tabelas de Pontos de Corte para interpretação de CIMs). Estes foram divididos em pontos de corte não relacionados a espécies, que foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas e pontos de corte relacionados a espécies para aquelas espécies mais frequentemente associadas à infecção humana. Esses pontos de corte são apresentados na tabela abaixo:

Antifúngico	**Pontos de corte relacionados a espécies (S≤/R>) em mg/L**						**Pontos de corte não relacionados a espécies[A] S≤/R> em mg/L**
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
fluconazol	2/4	2/4	0,001/16*	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptível, R = Resistente

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

-- = O teste de suscetibilidade não é recomendado, pois a espécie é um alvo inadequado para a terapia com o medicamento.

* = Todo o *C. glabrata* está na categoria I. As CIMs contra *C. glabrata* devem ser interpretadas como resistentes quando acima de 16 mg/L. A categoria suscetível (≤0,001 mg/L) é simplesmente para evitar a classificação incorreta das cepas "I" como cepas "S". I - Suscetível, exposição aumentada: Um microrganismo é classificado como Suscetível, exposição aumentada quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao agente é aumentada ajustando o regime posológico ou por sua concentração no local da infecção.

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 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 a 5 dias com doses diárias, são alcançados 90% dos níveis de equilíbrio (steady state).

A administração de uma dose de ataque (no Dia 1), equivalente ao dobro da dose diária usual, atinge níveis plasmáticos de aproximadamente 90% dos níveis de equilíbrio (steady state) no Dia 2. 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 fluído cérebro-espinhal (FCE) são aproximadamente 80% dos níveis plasmáticos correspondentes.
Altas concentrações de fluconazol na pele, acima das concentrações séricas, foram obtidas no extrato córneo, epiderme-derme 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 Dia 7 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.

Um estudo farmacocinético em 10 lactantes, que pararam de amamentar temporária ou permanentemente seus lactentes, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno por 48 horas após uma dose única de 150 mg de Zoltec®. O fluconazol foi detectado no leite materno em uma concentração média de aproximadamente 98% da do plasma materno. O pico médio da concentração de leite materno foi de 2,61 mg/L às 5,2 horas pós-dose.

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 $C_{máx}$ foi de 1,54 µgg/mL e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi de 76,4 ± 20,3 µg.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 $C_{máx}$. Além disso, o clearance de creatinina (74 mL/min), a porcentagem de fármaco inalterado recuperado na urina (0-24 horas, 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 à 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 à 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 quatro 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 mg/kg, 10 mg/kg ou 20 mg/kg ou doses parenterais de 5 mg/kg, 25 mg/kg 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 mg/kg, 20 mg/kg 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 subitem Propriedades Farmacodinâmicas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zoltec® 150 mg não deve ser utilizado em 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/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).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com fluconazol e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor. Após 15 dias, a doação deve ser avaliada por profissional qualificado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zoltec® 150 mg deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção hepática.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, em pacientes com disfunção hepática, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função 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 Zoltec® devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. Zoltec® 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. Foi relatada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Pessoas vivendo com HIV são mais predispostas a desenvolver reações cutâneas graves a diversos fármacos. Caso os pacientes sob tratamento de infecções fúngicas superficiais desenvolvam rash cutâneo que seja considerado atribuível ao fluconazol, o medicamento deve ser descontinuado. Pacientes com infecções fúngicas sistêmicas/invasivas que desenvolveram rashes cutâneos devem ser monitorados, sendo que o fluconazol deve ser descontinuado se ocorrerem lesões bolhosas ou eritemas multiformes.

A coadministração de fluconazol em doses menores que 400 mg/dia com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorado (vide itens 4. Contraindicações e 6. Interações Medicamentosas).

Em raros casos, assim como ocorre com outros azólicos, tem sido relatada anafilaxia.

Alguns azólicos, incluindo o fluconazol, foram associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O fluconazol causa o prolongamento do intervalo QT através da inibição da corrente do canal de potássio retificador (Ikr). O prolongamento do intervalo QT causado por outros medicamentos (como a amiodarona) pode ser amplificado através da inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). 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. Os pacientes com hipocalemia e insuficiência cardíaca avançada apresentam um risco aumentado de ocorrência de arritmias ventriculares e *Torsade de Pointes* com risco de vida.

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

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "Torsades de Pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP2C9 e um inibidor moderado da CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. Pacientes tratados com fluconazol 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).

Insuficiência adrenal tem sido relatada em pacientes recebendo outros azóis (por exemplo, cetoconazol).

Casos reversíveis de insuficiência adrenal foram relatados em pacientes recebendo fluconazol.

Candidíase
Estudos têm mostrado uma prevalência crescente de infecções por espécies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. Estes são frequentemente resistentes (por exemplo, *C. krusei* e *C. auris*) ou mostram susceptibilidade reduzida ao fluconazol (*C. glabrata*). Essas infecções podem exigir terapia antifúngica alternativa secundária à falha do tratamento. Assim, os prescritores são aconselhados a levar em consideração a prevalência de resistência ao fluconazol em várias espécies de *Candida* (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Zoltec® cápsulas duras contém lactose e não deve ser administrado a pacientes com problemas congênitos raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose de Lapp.
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/cápsula dura.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Fertilidade, gravidez e lactação

Uso durante a Gravidez
O uso durante a gravidez deve ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais, nas quais o fluconazol pode ser usado se o benefício superar o possível risco para o feto. Devem ser consideradas medidas contraceptivas eficazes nas mulheres em idade fértil que devem continuar durante todo o período de tratamento e durante aproximadamente uma semana (5 a 6 meia-vidas) após a dose final.

Houve relatos de aborto espontâneo e anormalidades congênitas em lactentes cujas mães foram tratadas com 150 mg de fluconazol como dose única ou repetida no primeiro trimestre. Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para coccidioidomicose, com altas doses (400 mg/dia a 800 mg/dia) de Zoltec® por 3 meses ou mais. A relação entre o uso de Zoltec® 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 mg/kg 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 mg/kg e 50 mg/kg ou doses maiores. Com doses variando de 80 mg/kg (aproximadamente 20-60 vezes a dose recomendada para humanos) a 320 mg/kg, a embrioletalidade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e ossificação craniofacial 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.

Relatos de casos 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.

Zoltec® 150 mg 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
O fluconazol é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes às do plasma (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Desta maneira, seu uso em mulheres lactantes não é recomendado. A meia-vida de eliminação pelo leite materno aproxima-se da meia-vida de eliminação plasmática de 30 horas. A dose diária estimada de fluconazol para lactentes pelo leite materno (assumindo um consumo médio de leite de 150 mL/kg/dia) baseado no pico médio da concentração de leite é de 0,39 mg/kg/dia, que é de aproximadamente 40% da dose neonatal recomendada (<2 semanas de idade) ou 13% da dose recomendada para lactentes para candidíase de mucosa.

A amamentação não é recomendada após o uso repetido ou após altas doses de fluconazol. Os benefícios para o desenvolvimento e saúde da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe por Zoltec® e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada a partir de Zoltec® ou a partir de condições maternas fundamentais.

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.

Atenção: Contém os corantes azul brilhante, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

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 concluiu que o tratamento concomitante com fluconazol 200 mg uma vez ao dia e 20 mg de cisaprida quatro vezes por dia produziu um aumento significante nos níveis plasmáticos de cisaprida e no prolongamento do intervalo QTc. A coadministração de fluconazol e cisaprida é contraindicada em pacientes recebendo fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

terfenadina: foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de disritmias cardíacas sérias secundárias ao 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/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/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).

Uso concomitante que deve ser evitado ou usado com cautela:

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

lemborexante: a administração concomitante de fluconazol aumentou a $C_{máx}$ e AUC de lemborexante em aproximadamente 1,6 e 4,2 vezes, respectivamente, o que se espera que aumente o risco de reações adversas, tais como sonolência. Evitar o uso concomitante de lemborexante.

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 sadios que estavam recebendo fluconazol aumentou a concentração plasmática deste último fármaco 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 em uma redução de 25% na área sob a curva concentração versus tempo (AUC) e meia-vida 20% menor 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 inibidor moderado das isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). O fluconazol também é um inibidor da isoenzima CYP2C19. 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 a 5 dias após a descontinuação do tratamento de fluconazol por causa da meia-vida longa do fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

abrocitinibe: o fluconazol (inibidor da CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentou a exposição da fração ativa de abrocitinibe em 155%. Se coadministrado com fluconazol, ajuste a dose de abrocitinibe conforme instruído na bula de abrocitinibe.

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 1 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 *Candida 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 ou indandiona deve ser cuidadosamente monitorado. Pode ser necessário ajuste de dose desses anticoagulantes.

azitromicina: um estudo com três braços do tipo crossover, aberto, randomizado em 18 voluntários saudáveis avaliou os efeitos da azitromicina, 1.200 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 benzodiazepínico, deve ser considerada uma diminuição na dose do benzodiazepínico e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.

O fluconazol aumenta a AUC de triazolam (dose única) em aproximadamente 50%, a $C_{máx}$ em 20% a 32% e aumenta a $t_{1/2}$ em 25% a 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, verapamil e felodipino) são metabolizados pela CYP3A4. O 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 $C_{máx}$ 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 12 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 (dependente de dose) quando fluconazol é coadministrado com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP3A4, como a atorvastatina e a sinvastatina ou pela CYP2C9, como a fluvastatina (diminuição do metabolismo hepático da estatina). 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. Doses mais baixas de inibidores da HMG-CoA redutase podem ser necessárias, conforme instruído nas informações de prescrição de estatinas.

ibrutinibe: inibidores moderados da CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de ibrutinibe e podem aumentar o risco de toxicidade. Se a combinação não puder ser evitada, reduza a dose de ibrutinibe, conforme instruído nas informações de prescrição do ibrutinibe e forneça um acompanhamento clínico próximo.

ivacaftor (sozinho ou combinado com medicamentos da mesma classe terapêutica): a coadministração com ivacaftor, um potenciador regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), aumento da exposição ao ivacaftor em 3 vezes e exposição ao hidroximetil-ivacaftor (M1) em 1,9 vezes. É necessária uma redução da dose de ivacaftor (sozinho ou combinado), conforme instruído nas informações de prescrição do ivacaftor (sozinho ou combinado).

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.

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

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

fármacos anti-inflamatórios não esteroides: a $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que são metabolizados pela CYP2C9 (por exemplo, naproxeno, lomoxicam, meloxicam, diclofenaco). Recomenda-se monitoramento frequente de eventos adversos e da toxicidade relacionada aos AINEs. Pode ser necessário ajuste da dose dos AINEs.

olaparibe: inibidores moderados de CYP3A4, tais como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de olaparibe. O uso concomitante não é recomendado. Se a combinação não puder ser evitada, limitar a dose de olaparibe a 200 mg duas vezes ao dia.

contraceptivos orais: dois estudos de farmacocinética com um contraceptivo oral combinado foram realizados utilizando 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 levonorgestrel foram aumentadas em 40% e 24%, 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 3 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, levando a um aumento no níveis séricos 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 $C_{máx}$ 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 (por exemplo, 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. 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 de CYP2C19 (por exemplo, o fluconazol). Pode ser necessário um ajuste da dose de tofacitinibe.

tolvaptano: a exposição ao tolvaptano aumenta significativamente (200% na AUC; 80% na $C_{máx}$) quando o tolvaptano, um substrato do CYP3A4, é coadministrado com fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A4, com risco de aumento significativo dos efeitos adversos, especialmente significativo na diurese, desidratação e

insuficiência renal aguda. Em caso de uso concomitante, a dose de tolvaptano deve ser reduzida e o paciente tratado com cautela.

alcaloides da vinca: apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcaloides da vinca (por exemplo, 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 sistema nervoso central (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 8 homens saudáveis resultou em um aumento na $C_{máx}$, e AUCτ 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 recomendada.

zidovudina: o fluconazol aumenta a $C_{máx}$ e a AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, por causa de uma redução de aproximadamente 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.

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

Zoltec® 150 mg cápsulas duras deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Zoltec® 150 mg cápsulas duras 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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: cápsulas gelatinosas contendo pó esbranquiçado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas duras deverão ser ingeridas inteiras.

Para dermatomicoses, *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris* e infecções por *Candida*, deve ser administrada 1 dose oral única semanal de Zoltec® 150 mg. 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 Zoltec® 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 Zoltec® 150 mg.

Para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente, deve-se utilizar dose única mensal de Zoltec® 150 mg. 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 Zoltec® 150 mg.

NAS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO ABAIXO, A DOSE DIÁRIA DE FLUCONAZOL É A MESMA PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL (CÁPSULAS DURAS) E A INTRAVENOSA, POIS A ABSORÇÃO ORAL É RÁPIDA E QUASE COMPLETA.

Uso em Crianças
Dose única de Zoltec® 150 mg não é recomendado para crianças menores de 18 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Uso em Idosos
Quando não há evidência de insuficiência renal, a dosagem normal recomendada deve ser adaptada. Para pacientes com insuficiência renal, (clearance de creatinina <50 mL/min), a tabela de ajuste de dosagem está descrita abaixo.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
Zoltec® 150 mg é excretado predominantemente de forma inalterada na urina. Não são necessários ajustes na terapia com dose única. 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 ser administrada conforme descrito na Tabela 1:

Tabela 1. Dose diária

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose recomendada (%)
>50	100
≤50 (sem diálise)	50
Hemodiálise	100 após cada hemodiálise

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

Administração
O fluconazol pode ser administrado tanto por via oral (cápsulas duras) como por infusão intravenosa (solução intravenosa) a uma taxa não superior a 10 mg/minutos, a via de administração depende do estado do paciente. Ao transferir da via intravenosa para a via oral, ou vice e versa, não há necessidade de alterar a dose diária. O fluconazol é formulado a 0,9% de solução de cloreto de sódio, cada 200 mg (frasco de 100 mL) contém 15 mmol de Na^+ e Cl^- cada. Uma vez que o fluconazol está disponível na solução salina diluída, em pacientes que necessitam de sódio ou de restrição de fluidos, deve-se considerar a taxa de administração do fluido.

Instruções do Esquecimento da Dose
Caso o paciente se esqueça de utilizar Zoltec® 150 mg 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

Zoltec® 150 mg geralmente é bem tolerado.

Resumo do perfil de segurança
Foi notificada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) em associação com o tratamento com fluconazol (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em alguns pacientes, especialmente naqueles com doenças subjacentes sérias, como os com câncer e as pessoas vivendo com HIV, 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 (≥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).

Classe de Sistema de Órgão	**Frequência**	**Reações adversas**
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 cutâneo
	incomum	prurido, urticária, aumento da sudorese, erupção medicamentosa[a]
	rara	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa generalizada aguda, dermatite esfoliativa, edema facial, alopecia
	não conhecida	reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	incomum	mialgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	incomum	fadiga, mal-estar, astenia, febre

[a] incluindo erupção medicamentosa fixa

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0424

Produzido por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, n° 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

ZTC150_26

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

Zoltec® IV

Pfizer Brasil Ltda.

Solução para Infusão Intravenosa

2 mg/mL

Zoltec®
fluconazol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zoltec®
Nome genérico: fluconazol

APRESENTAÇÃO
Zoltec® solução para infusão de 2 mg/mL em embalagens contendo 6 bolsas plásticas com 100 mL (Sistema Viaflex).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA (SOLUÇÃO PARA INFUSÃO – SISTEMA VIAFLEX)

SISTEMA FECHADO - SOLUÇÃO PARA INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução para infusão de Zoltec® contém o equivalente a 2 mg de fluconazol.
Excipientes: cloreto de sódio e água para injeção.

II - 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.

1. Criptococose, incluindo meningite criptocócica e infecções em outros locais (por exemplo, pulmonares e cutâneas). Podem ser tratados pacientes sadios e pessoas vivendo com HIV, em transplantes de órgãos ou outras causas de imunossupressão. Zoltec® pode ser usado como terapia de manutenção para prevenir recidiva de doença criptocócica em pessoas vivendo com HIV.

2. Candidíase sistêmica, incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras formas de infecções invasivas por *Candida*. Isto inclui 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. Isto inclui orofaríngea, esofágica, infecções broncopulmonares não invasivas, candidúria, candidíase mucocutânea e candidíase oral atrófica crônica (lesão bucal associada à dentaduras). Podem ser tratados pacientes sadios e pacientes com função imunocomprometida. Prevenção de recidiva de candidíase orofaríngea em pessoas vivendo com 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 à 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, por 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 B. Seis meses após o tratamento, 51% dos pacientes que usaram fluconazol, e 66% dos que usaram anfotericina B, já apresentaram reinfecção.[1]

Em outro estudo randomizado, 268 pacientes receberam fluconazol suspensão (50 mg/5 mL) ou anfotericina B (0,5 g/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 B (taxa de cura de 48% e 35%, respectivamente), mas ao contrário do trabalho anterior, a diferença não era estatisticamente significante.[2]

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 recebeu fluconazol 100 mg/dia, por 14 dias, e o terceiro recebeu itraconazol 200 mg/dia, por 7 dias. Após 14 dias do início do tratamento as lesões tinham desaparecido completamente em 97%, 87% e 86%, respectivamente.[3] Outros trabalhos mostraram resultados semelhantes[4], 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 pessoas vivendo com 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 significativa.[6] Em pacientes com câncer e candidíase oral a eficácia de fluconazol (100 mg/dia, oral) foi similar à 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 cetoconazol.[7]

Em 46 crianças vivendo com HIV, o fluconazol (3 mg/kg) foi tão efetivo quanto o cetoconazol (7 mg/kg) para o tratamento de candidíase orofaríngea.[8]

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 pessoas vivendo com 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 significativa.[9]

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 B (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 B (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 B/fluocitosina ter taxa de cura maior em casos de peritonite, esta diferença não foi estatisticamente significativa.[11]

Outro estudo similar em 153 pacientes comparou fluconazol (400 mg/dia) e anfotericina B (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 pessoas vivendo com HIV (n=120). Estas foram randomizados e receberam as medicações por 3 semanas. A remissão das lesões endoscópicas foi completa em 75%, e parcial em 25% dos indivíduos que receberam fluconazol. Os pacientes que receberam itraconazol apresentaram índices de 38% e 47%, respectivamente, sendo que 4 pacientes não apresentaram cura clínica.[13] 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 se torna igual.[14]

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 relevante.[15] Um estudo anterior do mesmo grupo já havia estudado de forma randomizada, duplo-cego e placebo-controlado, fluconazol comparado a fluocitosina isoladamente, observando que o fluconazol era mais eficaz.[16]

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. A 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 pessoas vivendo com HIV. Cento e sessenta e nove pessoas com a doença 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%, respectivamente.[18]

Meningite Criptocócica
Em um estudo multicêntrico, randomizado, o fluconazol foi tão efetivo quanto a anfotericina B para tratar meningite meningocócica em pessoas vivendo com HIV. Foram avaliados 194 indivíduos e nenhuma diferença significativa foi observada em relação à mortalidade.[19] Por outro lado, anfotericina B (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 B) 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 vivendo com HIV e meningite criptocócica. Dos 14 que foram incluídos no grupo do fluconazol, 8 apresentaram falha do tratamento, enquanto que no grupo da anfotericina B/fluocitosina nenhum.[20]

Para a prevenção de meningite criptocócica, o fluconazol (200 mg/dia, via oral) foi superior a anfotericina B semanal (1 mg/kg/dia, via intravenosa) em estudo realizado em pessoas vivendo com HIV.[21]

O itraconazol está associado à taxa de recidiva maior do que o fluconazol para o tratamento crônico de manutenção de meningite criptocócica em pessoas vivendo com HIV. Foram estudados 118 indivíduos, 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 liquóricas positivas foi de 4% (fluconazol) e 23% (itraconazol) (p = 0,006). A mortalidade não foi diferente entre os grupos.[22]

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 oncológicos.[23] No mesmo ano um trabalho semelhante[24] obteve o mesmo resultado. Um terceiro, que estudou 502 pacientes gravemente imunocomprometidos, mostrou a superioridade do fluconazol sobre a anfotericina B e a nistatina nesta indicação.[25]

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 tratamento.[26]

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 B 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

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 trestment 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 trestment 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 trestment of oesophageal candidiasis in AIDS patients: aa 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, multcenter placebo-controlled study. *Chest* (110): 1507 a 1514, 1996[a].
16. Barbaro G et al. Fluconazole vs flucytosine in the trestment 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 trestment of esophageal candidiasis. *Am J Méd* (113): 294 a 299, 2002.
18. Laine L et al. Fluconazole compared with ketoconazole for the trestment 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 trestment 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 fver 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 hrmatological 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 haemato-oncology. *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
Grupo Farmacoterapêutico: antimicóticos para uso sistêmico, derivados triazólicos.

Modo de ação
O fluconazol, um agente antifúngico triazólico, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteroides. Seu principal modo de ação é a inibição da desmetilação de 14-alfa-lanosterol mediada por citocromo P-450, um passo essencial na biossíntese de ergosterol pelos fungos. O acúmulo de 14-alfa-metil esterois se correlaciona com a subsequente perda de ergosterol na membrana celular dos fungos e pode ser responsável pela atividade antifúngica do fluconazol. Demonstrou-se que o fluconazol é mais seletivo para as enzimas do citocromo P 450 fúngicas do que para vários sistemas enzimáticos do citocromo P-450 de mamíferos.

O fluconazol é altamente específico para enzimas fúngicas dependentes do citocromo P 450. Foi demonstrado que 50 mg diários de fluconazol administrados por até 28 dias não afetam as concentrações plasmáticas de testosterona em homens ou concentrações de esteroides em mulheres em idade fértil. O fluconazol 200 mg a 400 mg diariamente não tem efeito clinicamente significativo nos níveis endógenos de esteroides ou na resposta estimulada pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) em voluntários sadios do sexo masculino. Estudos de interação com antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afetam seu metabolismo.

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

Microbiologia
In vitro, o fluconazol exibe atividade antifúngica contra as espécies de *Candida* clinicamente comuns (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* demonstra susceptibilidade reduzida ao fluconazol, enquanto *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol. As CIMs e o valor de corte epidemiológico da EUCAST (ECOFF) do fluconazol para *C. guilliermondii* são mais altas do que para *C. albicans*. A espécie recentemente emergente *C. auris* tende a ser relativamente resistente ao fluconazol.

O fluconazol também exibe atividade *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* assim como os fungos endêmicos *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

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 *C. 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.

Mecanismos de resistência
Em espécies geralmente suscetíveis de *Candida*, o mecanismo de resistência mais comumente encontrado envolve as enzimas alvo dos azois, responsáveis pela biossíntese do ergosterol. Mutações pontuais no gene (*ERG11*) que codifica para a enzima alvo levam a um alvo alterado com menor afinidade por azois. A superexpressão do *ERG11* resulta na produção de altas concentrações da enzima alvo, criando a necessidade de maiores concentrações intracelulares de drogas para inibir todas as moléculas da enzima na célula.

O segundo mecanismo principal de resistência a drogas envolve o efluxo ativo de fluconazol para fora da célula através da ativação de dois tipos de transportadores de efluxo de múltiplas drogas; os principais facilitadores (codificados pelos genes *MDR*) e os da superfamília do cassete de ligação ao ATP (codificados pelos genes *CDR*). A regulação positiva do gene *MDR* leva à resistência ao fluconazol, enquanto a regulação positiva dos genes *CDR* pode levar à resistência a múltiplos azois.

A resistência na *Candida glabrata* geralmente inclui a regulação positiva dos genes *CDR*, resultando em resistência a múltiplos azois.

Houve relatos de superinfecção por outras espécies de *Candida*, que não a *C. albicans*, que frequentemente apresentam suscetibilidade reduzida (C. glabrata) ou resistência ao fluconazol (por exemplo, *C. krusei*, *C. auris*). Essas infecções podem requerer terapia antifúngica alternativa.

Pontos de corte

Informações de referência do EUCAST
Com base em análises de dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), suscetibilidade *in vitro* e resposta clínica, o EUCAST AFST (Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana - Subcomitê de Testes de Susceptibilidade Antifúngica) determinou pontos de corte para o fluconazol para as espécies de *Candida* (documento racional EUCAST Fluconazole; Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana, Agentes Antifúngicos, tabelas de Pontos de Corte para interpretação de CIMs). Estes foram divididos em pontos de corte não relacionados a espécies, que foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas e pontos de corte relacionados a espécies para aquelas espécies mais frequentemente associadas à infecção humana. Esses pontos de corte são apresentados na tabela abaixo:

Antifúngico	**Pontos de corte relacionados a espécies (S≤/R>) em mg/L**						**Pontos de corte não relacionados a espécies[A] S≤/R> em mg/L**
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
fluconazol	2/4	2/4	0,001/16*	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptível, R = Resistente
A = Pontos de corte não relacionados a espécies foram determinados principalmente com base em dados de PK/PD e são independentes das distribuições de CIM de espécies específicas. Eles são para uso somente em organismos que não possuem pontos de corte específicos.
-- = O teste de suscetibilidade não é recomendado, pois a espécie é um alvo inadequado para a terapia com o medicamento.
* = Todo o *C. glabrata* está na categoria I. As CIMs contra *C. glabrata* devem ser interpretadas como resistentes quando acima de 16 mg/L. A categoria suscetível (≤0,001 mg/L) é simplesmente para evitar a classificação incorreta das cepas "I" como cepas "S". I - Suscetível, exposição aumentada: Um microrganismo é classificado como Suscetível, exposição aumentada quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao agente é aumentada ajustando o regime posológico ou por sua concentração no local da infecção.

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 a 5 dias com doses diárias, são alcançados 90% dos níveis de equilíbrio (*steady state*).

A administração de uma dose de ataque (no Dia 1), equivalente ao dobro da dose diária usual, atinge níveis plasmáticos de aproximadamente 90% dos níveis de equilíbrio (steady state) no Dia 2. 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 fluído cérebro-espinhal (FCE) 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 Dia 7 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.

Um estudo farmacocinético em 10 lactantes, que pararam de amamentar temporária ou permanentemente seus lactentes, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno por 48 horas após uma dose única de 150 mg de Zoltec®. O fluconazol foi detectado no leite materno em uma concentração média de aproximadamente 98% das do plasma materno. O pico médio da concentração de leite materno foi de 2,61 mg/L às 5,2 horas pós-dose.

Farmacocinética em Crianças
Os seguintes dados farmacocinéticos foram relatados em crianças conforme Tabela 1:

Tabela 1: Dados de Farmacocinética em Crianças

Idade estudada	Dose (mg/kg)	Meia-vida (horas)	AUC (µg.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 anos – 15 anos	Múltipla – IV 2 mg/kg	17,4*	67,4*
5 anos – 15 anos	Múltipla – IV 4 mg/kg	15,2*	139,1*
5 anos – 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. A meia-vida média (horas) foi de 74 (variando entre 44-185) no Dia 1, diminuindo com o tempo para uma meia-vida média de 53 (variando entre 30-131) no Dia 7 e 47 horas (variando entre 27-68) no Dia 13.

A AUC (µg.h/mL) foi de 271 (variando entre 173-385) no Dia 1, aumentando para um valor médio de 490 (variando entre 292-734) no 7º Dia 7 e diminuindo para um valor médio de 360 (variando entre 167-566) no Dia 13.

O volume de distribuição (mL/kg) foi de 1.183 (variando entre 1.070-1.470) no Dia 1, aumentando com o tempo para um valor médio de 1.184 mL/kg (variando entre 510-2.130) no Dia 7 e de 1.328 mL/kg (variando entre 1.040-1.680) no Dia 13.

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 $C_{máx}$ foi de 1,54 µg/mL e ocorreu 1,3 horas após a administração. A $AUC_{média}$ foi de 76,4 ± 20,3 µg.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 $C_{máx}$. Além disso, o clearance de creatinina (74 mL/min), a porcentagem de fármaco inalterado recuperado na urina (0-24 horas, 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 à 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 à 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 quatro 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 mg/kg, 10 mg/kg ou 20 mg/kg ou doses parenterais de 5 mg/kg, 25 mg/kg 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 mg/kg, 20 mg/kg 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 subitem 3. Propriedades farmacodinâmicas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zoltec® não deve ser utilizado em 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/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).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com fluconazol e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor. Após 15 dias, a doação deve ser avaliada por profissional qualificado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zoltec® 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 Zoltec® devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. Zoltec® deve ser descontinuado se houver o aparecimento de sinais clínicos ou sintomas relacionados ao desenvolvimento de danos hepáticos que possam ser atribuídos ao fluconazol.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, em pacientes com disfunção hepática, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática.

Alguns pacientes têm desenvolvido raramente reações cutâneas esfoliativas durante o tratamento com fluconazol, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Foi relatada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Pessoas vivendo com HIV são mais predispostas a desenvolver reações cutâneas graves a diversos fármacos. Caso os pacientes sob tratamento de infecções fúngicas superficiais desenvolvam rash cutâneo 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 rashes cutâneos devem ser monitorados, sendo que o fluconazol deve ser descontinuado se ocorrerem lesões bolhosas ou eritemas multiformes.

A coadministração de fluconazol, em doses menores que 400 mg/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.

Alguns azólicos, incluindo o fluconazol, foram associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O fluconazol causa o prolongamento do intervalo QT através da inibição da corrente do canal de potássio retificador (Ikr). O prolongamento do intervalo QT causado por outros medicamentos (como a amiodarona) pode ser amplificado através da inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). 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. Os pacientes com hipocalemia e insuficiência cardíaca avançada apresentam um risco aumentado de ocorrência de arritmias ventriculares e *Torsade de Pointes* com risco de vida.

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

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "Torsades de Pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP2C9 e um inibidor moderado da CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. Pacientes tratados com fluconazol 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).

Insuficiência adrenal tem sido relatada em pacientes recebendo outros azóis (por exemplo, cetoconazol).

Casos reversíveis de insuficiência adrenal foram relatados em pacientes recebendo fluconazol.

Candidíase
Estudos têm mostrado uma prevalência crescente de infecções por espécies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. Estes são frequentemente resistentes (por exemplo, *C. krusei* e *C. auris*) ou mostram susceptibilidade reduzida ao fluconazol (*C. glabrata*). Essas infecções podem exigir terapia antifúngica alternativa secundária à falha do tratamento. Assim, os prescritores são aconselhados a levar em consideração a prevalência de resistência ao fluconazol em várias espécies de *Candida* (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Fertilidade, gravidez e lactação

Uso durante a Gravidez
O uso durante a gravidez deve ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais, nas quais o fluconazol pode ser usado se o benefício superar o possível risco para o feto. Devem ser consideradas medidas contraceptivas eficazes nas mulheres em idade fértil que devem continuar durante todo o período de tratamento e durante aproximadamente uma semana (5 a 6 meia-vidas) após a dose final.

Houve relatos de abortamento espontâneo e anormalidades congênitas em lactentes cujas mães foram tratadas com 150 mg de fluconazol como dose única ou repetida no primeiro trimestre. Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para coccidioidomicose com altas doses (400 mg/dia a 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 mg/kg 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 mg/kg e 50 mg/kg ou doses maiores. Com doses variando de 80 mg/kg (aproximadamente 20-60 vezes a dose recomendada para humanos) a 320 mg/kg, a embrioletalidade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e ossificação craniofacial 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.

Relatos de casos 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.

Zoltec® 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
O fluconazol é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes às do plasma (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). A meia-vida de eliminação pelo leite materno aproxima-se da meia-vida de eliminação plasmática de 30 horas. A dose diária estimada de fluconazol para lactentes pelo leite materno (assumindo um consumo médio de leite de 150 mL/kg/dia) baseado no pico médio da concentração de leite é de 0,39 mg/kg/dia, que é de aproximadamente 40% da dose neonatal recomendada (<2 semanas de idade) ou 13% da dose recomendada para lactentes para candidíase de mucosa.

A amamentação pode ser mantida após uma dose única de 150 mg de fluconazol. A amamentação não é recomendada após o uso repetido ou após altas doses de fluconazol. Os benefícios para o desenvolvimento e saúde da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe por Zoltec® e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada a partir de Zoltec® ou a partir de condições maternas fundamentais.

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.

Este medicamento contém 9 mg de cloreto de sódio por ml (equivalente a 0,154 mmol de sódio), o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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 recebendo fluconazol concomitantemente com cisaprida. Um estudo controlado concluiu que o tratamento concomitante com fluconazol 200 mg uma vez ao dia e 20 mg de cisaprida quatro vezes ao dia produziu um aumento significante nos níveis plasmáticos de cisaprida e prolongamento do intervalo QTc. A coadministração de fluconazol e cisaprida é contraindicada em pacientes que recebem fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

terfenadina: foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de disritmias cardíacas sérias secundárias ao 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/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/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).

Uso concomitante que deve ser evitado ou usado com cautela:

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

lemborexante: a administração concomitante de fluconazol aumentou a $C_{máx}$ e AUC de lemborexante em aproximadamente 1,6 e 4,2 vezes, respectivamente, o que se espera que aumente o risco de reações adversas, tais como sonolência. Evitar o uso concomitante de lemborexante.

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 área sob a curva concentração versus tempo (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 inibidor moderado das isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. 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 a 5 dias após a descontinuação do tratamento de fluconazol por causa da meia-vida longa do fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

abrocitinibe: o fluconazol (inibidor da CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentou a exposição da fração ativa de abrocitinibe em 155%. Se coadministrado com fluconazol, ajuste a dose de abrocitinibe conforme instruído na bula de abrocitinibe.

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 *Candida 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 ou indandiona deve ser cuidadosamente monitorado. Pode ser necessário ajuste de dose desses anticoagulantes.

azitromicina: um estudo com três braços do tipo crossover, aberto, randomizado em 18 voluntários saudáveis avaliou os efeitos da azitromicina, 1.200 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 benzodiazepínico, deve ser considerada uma diminuição na dose do benzodiazepínico e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.

O fluconazol aumenta a AUC de triazolam (dose única) em aproximadamente 50%, a $C_{máx}$ em 20% a 32% e aumenta a $t_{1/2}$ em 25% a 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, verapamil e felodipino) são metabolizados pela CYP3A4. O 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 $C_{máx}$ 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 12 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 (dependente de dose) quando fluconazol é coadministrado com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP3A4, como a atorvastatina e a sinvastatina ou pela CYP2C9, como a fluvastatina (diminuição do metabolismo hepático da

estatina). 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. Doses mais baixas de inibidores da HMG-CoA redutase podem ser necessárias, conforme instruído nas informações de prescrição de estatinas.

ibrutinibe: inibidores moderados da CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de ibrutinibe e podem aumentar o risco de toxicidade. Se a combinação não puder ser evitada, reduza a dose de ibrutinibe, conforme instruído nas informações de prescrição do ibrutinibe e forneça um acompanhamento clínico próximo.

ivacaftor (sozinho ou combinado com medicamentos da mesma classe terapêutica): a coadministração com ivacaftor, um potenciador regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), aumento da exposição ao ivacaftor em 3 vezes e exposição ao hidroximetil-ivacaftor (M1) em 1,9 vezes. É necessária uma redução da dose de ivacaftor (sozinho ou combinado), conforme instruído nas informações de prescrição do ivacaftor (sozinho ou combinado).

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.

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

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

fármacos anti-inflamatórios não esteroides: a $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que são metabolizados pela CYP2C9 (p.ex., naproxeno, lomoxicam, meloxicam, diclofenaco). Recomenda-se monitoramento frequente de eventos adversos e da toxicidade relacionada aos AINEs. Pode ser necessário ajuste da dose dos AINEs.

olaparibe: inibidores moderados de CYP3A4, tais como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de olaparibe. O uso concomitante não é recomendado. Se a combinação não puder ser evitada, limitar a dose de olaparibe a 200 mg duas vezes ao dia.

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 3 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 $C_{máx}$ 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 (por exemplo, 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, 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 de CYP2C19 (por exemplo, o fluconazol). Pode ser necessário um ajuste da dose de tofacitinibe.

tolvaptano: a exposição ao tolvaptano aumenta significativamente (200% na AUC; 80% na $C_{máx}$) quando o tolvaptano, um substrato do CYP3A4, é coadministrado com fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A4, com risco de aumento significativo dos efeitos adversos, especialmente significativo na diurese, desidratação e insuficiência renal aguda. Em caso de uso concomitante, a dose de tolvaptano deve ser reduzida e o paciente tratado com cautela.

alcaloides da vinca: apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcaloides da vinca (por exemplo, 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 sistema nervoso central (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 8 homens saudáveis resultou em um aumento na $C_{máx}$ e AUCτ 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 recomendada.

zidovudina: o fluconazol aumenta a $C_{máx}$ e a AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, por causa de uma redução de aproximadamente 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

Zoltec® solução para infusão, apresentado em bolsas plásticas (Sistema Viaflex), deve ser armazenado abaixo de 25 °C (mantido em temperatura de 5 °C a 25 °C) e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. A infusão não deve ser congelada ou exposta a calor excessivo.

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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: solução incolor, clara, essencialmente livre de matéria estranha.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração
Zoltec® solução para infusão deve ser administrado 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. Zoltec® solução para infusão 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 fluconazol é disponível como solução salina diluída, a velocidade de administração da infusão deve ser considerada em pacientes que requeiram restrição de sódio ou líquidos.

Zoltec® solução para infusão é compatível com a administração dos seguintes fluidos:
a) dextrose 20%;
b) Solução de Ringer;
c) Solução de Hartmann;
d) cloreto de potássio em glicose;
e) bicarbonato de sódio 4,2%;
f) aminofusina;
g) Solução salina.

Zoltec® deve ser infundido através de uma linha injetável existente com um dos fluidos acima listados. Apesar de não ter sido notadas incompatibilidades específicas, misturar com alguma outra droga para a infusão não é recomendado.

POSOLOGIA

A dose diária de Zoltec® solução para infusão deve ser baseada na natureza e gravidade da infecção fúngica. A terapia nesses 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. Pessoas vivendo com HIV e meningite criptocócica ou candidíase orofaríngea recorrente requerem usualmente terapia de manutenção para a prevenção de recidivas.

NAS INSTRUÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO ABAIXO, A DOSE DIÁRIA DE FLUCONAZOL É A MESMA PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL (CÁPSULAS) E A INTRAVENOSA, POIS A ABSORÇÃO ORAL É RÁPIDA E QUASE COMPLETA.

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 mg 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.

Para prevenção de recidivas de meningite por criptococos em pessoas vivendo com HIV, depois que o paciente receber a terapia primária completa, Zoltec® pode ser administrado em doses de 200 mg uma vez por dia por período indefinido.

2. Para candidemia, candidíase disseminada ou outras infecções invasivas por *Candida*, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 400 mg uma vez por dia. A duração do tratamento é baseada na resposta clínica.

3. Para candidíase orofaríngea, a dose usual é de 50 mg 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 (por exemplo, esofagite, infecções broncopulmonares não invasivas, candidíase mucocutânea e candidúria, etc.) a dose usual eficaz é de 50 mg a 100 mg uma vez por dia, administrada durante 14 a 30 dias.

Para a prevenção de reincidência de candidíase orofaríngea em pessoas vivendo com HIV, depois que o paciente terminar a terapia primária, o fluconazol pode ser administrado em dose única semanal de 150 mg.

4. A dose recomendada de fluconazol para prevenção de candidíase é de 50 mg 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/mm^3.

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 uma vez por dia. Uma dose de ataque de 6 mg/kg pode ser utilizada no primeiro dia para alcançar os níveis de equilíbrio (steady state) mais rapidamente.

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

Para a supressão de recidiva de meningite meningocócica em crianças vivendo com 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 mg/kg a 12 mg/kg uma vez por 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 para crianças mais velhas pode ser adotada, mas administrada a cada 72 horas. Durante a 3ª e 4ª 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 <50 mL/min), a dose deve ser ajustada conforme descrito a seguir.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
O fluconazol 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 ser administrada conforme descrito na Tabela 2:

Tabela 2. Dose diária

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose recomendada (%)
>50	100
≤50 (sem diálise)	50
Hemodiálise	100 após cada hemodiálise

Os pacientes submetidos à hemodiálise devem receber 100% da dose recomendada após cada hemodiálise; no dia sem diálise, os pacientes devem receber uma dose reduzida de acordo com seu clearance de creatinina.

Instruções no Esquecimento da Dose
Como Zoltec® solução para infusão 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

Zoltec® geralmente é bem tolerado.

Resumo do perfil de segurança
Foi notificada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) em associação com o tratamento com fluconazol (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em alguns pacientes, especialmente naqueles com doenças subjacentes sérias, como câncer ou nas pessoas vivendo com HIV, 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 (≥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).

Classe de Sistema de Órgão	Frequência	Reações adversas
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 cutâneo
	incomum	prurido, urticária, aumento da sudorese, erupção medicamentosa[a]
	rara	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa generalizada aguda, dermatite esfoliativa, edema facial, alopecia
	não conhecida	reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	incomum	mialgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	incomum	fadiga, mal-estar, astenia, febre

[a] incluindo erupção medicamentosa fixa

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0424

Produzido por:
Baxter Hospitalar Ltda.
São Paulo – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Sistema Viaflex - Marca Registrada de Baxter International Inc.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

ZTCSOI_26

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/09/2026	-	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2026	-	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2026	• CONTRAINDICAÇÕES • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
29/10/2025	1435473256	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2025	1435473256	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2025	• COMPOSIÇÃO • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2
							• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
08/10/2024	1379009243	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	08/10/2024	1379009243	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	08/10/2024	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL

							USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS		PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
07/03/2023	0224639234	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	07/03/2023	0224639234	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	07/03/2023	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
06/04/2022	1546847227	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2022	1546847227	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2022	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
02/09/2021	3462205218	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2021	3462205218	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2021	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML

06/05/2021	1751052210	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/10/2020	3416504205	MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	21/12/2020	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8
11/02/2021	0567959211	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2021	0567959211	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2021	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
27/11/2020	4197547202	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020	4197547202	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
01/10/2020	3370029200	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/10/2020	3370029200	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/10/2020	• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT

									06 BOLS PLAS X 100 ML
09/04/2020	1078142201	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/04/2020	1078142201	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/04/2020	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
06/03/2020	0684203208	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/03/2020	0684203208	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/03/2020	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML
04/10/2019	2330804194	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/10/2019	2330804194	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/10/2019	• REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 06 BOLS PLAS X 100 ML

03/10/2019	2327179195	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2019	2327179195	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2019	• REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8
03/10/2019	2327173196	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2019	2327173196	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2019	• REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 1 150 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2
13/12/2017	2281324171	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/02/2017	0282690173	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	14/08/2017	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML
15/09/2017	1970296175	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/09/2017	1970296175	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/09/2017	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML

31/03/2017	0518219171	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/03/2017	0518219171	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/03/2017	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)
03/02/2017	0189412179	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/02/2017	0189412179	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/02/2017	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)
05/12/2016	2557440160	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2016	2557440160	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2016	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)

							• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS		
26/10/2016	2427260164	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/10/2016	2366311161	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Local de Embalagem Secundária	07/10/2016	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)
11/08/2016	2175428164	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/05/2016	1898686162	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão do local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	18/07/2016	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2
08/07/2016	2048838166	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2016	1249762162	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil	02/05/2016	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2

			08/07/2016	2048838166	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2 2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)
19/04/2016	1578835161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2016	1249762162	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil	04/04/2016	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)
15/01/2016	1167987165	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/01/2016	1167987165	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/01/2016	• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)

							MEDICAMENTOSAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA • REAÇÕES ADVERSAS		
							• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE	VP/VPS	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2
							• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8

							• POSOLOGIA • REAÇÕES ADVERSAS		
05/12/2013	1029371130	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2013	1029371130	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2013	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)
							• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2
							• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8
19/06/2013	0491413139	MEDICAMENTO NOVO - Notificação	19/06/2013	0491413139	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	19/06/2013	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX)

		de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • DIZERES LEGAIS		
							• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER • ANTES DE USAR ESTE • MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE • ESTE MEDICAMENTO PODE • ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES • MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE •	VP/VPS	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2
							• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE • USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8

							• DIZERES LEGAIS		
11/04/2013	0275253131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0275253131	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	• Versão Inicial	VP/VPS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 6 BOLS PLAS X 100 ML (VIAFLEX) 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 1 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 2 50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 8