

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIFLUCAN 2 mg/ml Solução para Perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O DIFLUCAN contém, como substância activa, fluconazol na dosagem de 2 mg/ml em soro fisiológico para perfusão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

A terapêutica poderá ser iniciada antes dos resultados das culturas e de outros estudos laboratoriais serem conhecidos. No entanto, logo que estes resultados estejam disponíveis, deverá proceder-se ao ajustamento da terapêutica anti-infecciosa em conformidade com os resultados obtidos.

1. Criptocose, incluindo a meningite criptocócica e infecções noutras locais (por exemplo pulmonar, cutânea). Podem ser tratados hospedeiros comuns, doentes com SIDA, transplantados de órgãos ou com outras causas de imunossupressão. O fluconazol pode ser usado como terapêutica de manutenção a fim de evitar as recaídas da doença criptocócica em doentes com SIDA.
2. Candidíase sistémica incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras formas de candidíase invasiva. Estas formas incluem infecções peritoneais, endocárdicas, oculares, pulmonares e do tracto urinário. Os doentes oncológicos, hospitalizados em unidades de cuidados intensivos, a fazer terapêutica citotóxica ou imunossupressora, ou com outros factores predisponentes à candidíase, podem ser tratados com fluconazol.
3. Candidíase das mucosas. Salienta-se a candidíase orofaríngea, esofágica, infecções bronco-pulmonares não invasivas, candidúria e a candidíase oral crónica atrófica (lesão bucal provocada pela prótese dentária) e mucocutânea. Podem ser tratados tanto os hospedeiros comuns como os doentes com função imunológica comprometida. Prevenção da recidiva da candidíase orofaríngea em doentes com SIDA.
4. Candidíase genital. Candidíase vaginal, aguda ou recorrente. Profilaxia da candidíase vaginal recorrente (3 ou mais episódios por ano). Balanite provocada por *Candida*.
5. Prevenção de infecções fúngicas nos doentes oncológicos com predisposição para tais infecções como resultado de quimioterapia citotóxica ou de radioterapia.
6. Dermatomicoses incluindo *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *pitiríase versicolor*, *tinea unguium* (onicomicose) e candidíase dérmica.
7. Micose endémica de localização profunda em doentes imunocompetentes,

coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, esporotricose e histoplasnose.

4.2. Posologia e modo de administração

A dose diária de fluconazol deverá basear-se na natureza e gravidade da infecção fúngica. A maioria dos casos de candidíase vaginal responde ao tratamento de dose única. A terapêutica para outros tipos de infecções, que necessitam de tratamento com doses múltiplas, deverá ser continuada até que os parâmetros clínicos ou os testes laboratoriais indiquem que a infecção fúngica activa está controlada. Um período inadequado de tratamento poderá levar à recorrência da infecção activa. Geralmente, doentes com SIDA e meningite criptocócica ou candidíase orofaríngea recorrente necessitam de uma terapêutica de manutenção que previna a recidiva.

Administração a adultos

1. Na meningite criptocócica e nas infecções criptocócicas noutras locais, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 mg a 400 mg uma vez por dia. A duração do tratamento das infecções criptocócicas dependerá da resposta clínica e micológica. Em geral, o tratamento da meningite criptocócica dura, pelo menos, 6 a 8 semanas.

Na prevenção da recidiva da meningite criptocócica em doentes com SIDA, depois de o doente ter recebido um tratamento completo na terapêutica inicial, pode administrar-se indefinidamente o fluconazol na dose diária de 200 mg.

2. Na candidemia, na candidíase disseminada e noutras infecções invasivas por *Candida* spp, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 mg diários. A dose pode ser aumentada para 400 mg diários, consoante a resposta clínica. A duração do tratamento baseia-se na resposta clínica.

3. Na candidíase orofaríngea, a dose usual é de 50 mg a 100 mg uma vez ao dia durante 7 a 14 dias. Nos doentes em que a função imunológica esteja gravemente comprometida, o tratamento pode ir, se necessário, além do período indicado. Na candidíase oral atrófica associada às próteses dentárias, a dose usual é de 50 mg uma vez por dia durante 14 dias. Este tratamento deve ser acompanhado de medidas anti-sépticas locais ao nível da boca e da prótese dentária.

Nas outras candidíases da mucosa, excepto na candidíase vaginal, (por exemplo esofagite, candidúria, infecções broncopulmonares não invasivas, candidíase mucocutânea, etc.), a dose eficaz usual é de 50 mg a 100 mg diários, administrados durante 14-30 dias.

O fluconazol deve ser administrado na dose de 150 mg, uma vez por semana, para prevenção da recidiva da candidíase orofaríngea em doentes com SIDA, após o doente ter já sido submetido a uma terapêutica inicial completa.

4. No tratamento da candidíase vaginal, deve administrar-se uma dose oral única de 150 mg. Para redução da incidência da candidíase vaginal recorrente, deverá administrar-se uma dose mensal de 150 mg. A duração da terapêutica deverá ser individualizada, variando, no entanto, entre 4-12 meses. Algumas doentes podem requerer administrações mais frequentes.

Para a balanite provocada por *Candida* spp, deverão ser administrados 150 mg de fluconazol em dose oral única.

5. Na prevenção da candidíase, a dose recomendada é de 50 mg a 400 mg uma vez por dia, dependente do risco potencial do doente para desenvolvimento de infecções fúngicas. Nos doentes de alto risco de infecção sistémica, isto é, doentes que poderão vir a ter intensa e prolongada neutropenia, a dose recomendada é de 400 mg em toma única diária. A administração de fluconazol deverá iniciar-se alguns dias antes do aparecimento da neutropenia, mantendo-se por 7 dias após a contagem dos neutrófilos ter ultrapassado 1000 células/mm³.

6. Nas infecções fúngicas da pele, incluindo *tinea pedis*, *corporis*, *cruris* e candidíase, a

posologia recomendada é de 150 mg uma vez por semana ou 50 mg uma vez por dia. A duração habitual do tratamento é de 2 a 4 semanas mas, no tratamento da *tinea pedis* poderá ser necessário prolongar para as 6 semanas.

No tratamento da *pitiríase versicolor* a dose recomendada é de 300 mg uma vez por semana, durante 2 semanas; em alguns doentes poderá ser necessário prolongar a dose semanal de 300 mg até à terceira semana, enquanto que, para outros doentes uma dose única de 300 mg a 400 mg pode ser suficiente. O regime posológico alternativo é de 50 mg uma vez por dia, durante 2 a 4 semanas.

No tratamento da *tinea unguium*, a dose recomendada é de 150 mg uma vez por semana. O tratamento deve ser continuado até que a unha infectada seja substituída (crescimento de unha não infectada). A regeneração das unhas das mãos e dos pés normalmente requer 3 a 6 meses e 6 a 12 meses, respectivamente. No entanto, as taxas de crescimento podem apresentar uma ampla variação individual e etária. Após o tratamento com sucesso de infecções crónicas de longa duração, as unhas poderão eventualmente permanecer desfiguradas.

7. No tratamento de micoses endémicas de localização profunda, poderá ser necessária a administração de doses diárias de 200 mg a 400 mg até 2 anos. A duração do tratamento deverá ser individualizada, variando, no entanto, entre 11-24 meses na coccidioidomicose, 2 a 17 meses na paracoccidioidomicose, 1 a 16 meses na esporotricose e 3 a 17 meses na histoplasmose.

Administração em crianças

Em crianças com infecções semelhantes às dos adultos, a duração do tratamento é baseada na resposta clínica e micológica. DIFLUCAN é administrado em dose única diária.

Na candidíase das mucosas, a dose recomendada é de 3 mg/Kg/dia. Pode ser usada uma dose inicial de 6 mg/Kg no primeiro dia, de modo a atingir-se mais rapidamente os níveis de equilíbrio.

Na candidíase sistémica e na infecção criptocócicas, a dose recomendada é de 6 a 12 mg/kg/dia, dependendo da gravidade da infecção.

Na prevenção de infecções fúngicas em doentes imunocomprometidos considerados de risco na consequência de neutropenia decorrente de quimioterapia citotóxica ou radioterapia, a dose recomendada é de 3-12 mg/kg/dia, dependendo da extensão e duração da neutropenia induzida (ver Administração a adultos).

Para crianças com insuficiência renal, ver Administração na insuficiência renal.

Administração a crianças com idade igual ou inferior a quatro semanas

Os recém-nascidos eliminam lentamente o fluconazol. Nas primeiras 2 semanas de vida, deverá ser utilizada a mesma dose (mg/kg) que nas crianças mais velhas, mas a administração deverá ser efectuada a cada 72 horas. Entre a 3^a-4^a semanas de vida, a mesma dose deve ser administrada a cada 48 horas.

Administração a doentes idosos

Sempre que não haja sinais de insuficiência renal, devem adoptar-se os esquemas posológicos normais. Nos doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <50 ml/min), a dose deve ser ajustada da forma indicada de seguida.

Administração na insuficiência renal

O fluconazol é eliminado principalmente pela urina numa forma inalterada. No tratamento de dose única não há que proceder a qualquer ajustamento. Em doentes (inclusive crianças) com insuficiência renal a receberem várias doses de fluconazol deverá ser administrada uma dose inicial de 50 mg a 400 mg. Após a dose inicial, a dose diária (de acordo com a indicação) deverá

basear-se na seguinte tabela:

<u>Depuração da creatinina (ml/min)</u>	<u>Percentagem de dose recomendada</u>
>50	100%
≤50 (sem diálise)	50%
Diálise regular	100% após cada sessão de diálise

Modo de administração

O fluconazol pode ser administrado quer por via oral, quer por via intravenosa, neste caso a uma velocidade não superior a 10 ml/min., dependendo a escolha da via de administração do estado clínico do doente. Na mudança de via intravenosa para via oral ou vice-versa, não há necessidade de alterar a dose diária. O DIFLUCAN Solução para Perfusão está formulado numa solução de cloreto de sódio a 0,9%, em que cada 200 mg (100 ml), contém 15 mmol de Na⁺ e de Cl⁻. Uma vez que o DIFLUCAN Solução para Perfusão é apresentado sob a forma duma solução salina diluída, há que ter em atenção a taxa de administração de fluidos nos doentes em que esteja indicada a restrição de sódio ou de líquidos.

4.3. Contra-indicações

O fluconazol não deve ser usado nos doentes com conhecida sensibilidade ao fármaco, a qualquer um dos excipientes ou a compostos azólicos relacionados.

A co-administração de terfenadina está contra-indicada em doentes medicados com fluconazol em doses múltiplas iguais ou superiores a 400 mg por dia com base em resultados de um estudo de interacção de doses múltiplas. A co-administração de outros fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e que são metabolizados pela enzima CYP3A4, como a cisaprida, astemizol, pimozida e quinidina, está contra-indicada em doentes a receber terapêutica com fluconazol (ver secções 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O fluconazol deve ser administrado com precaução em doentes com disfunção hepática (ver também secção 4.2 Posologia e modo de administração).

O fluconazol tem sido associado a casos raros de toxicidade hepática grave incluindo alguns casos de morte, principalmente em doentes com situação clínica subjacente grave. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não foi observada relação evidente com a dose diária total, a duração do tratamento, o sexo ou a idade do doente. A hepatotoxicidade do fluconazol é habitualmente reversível com a interrupção da terapêutica. Os doentes que apresentam testes de função hepática alterados durante a terapêutica com fluconazol devem ser monitorizados no sentido de pesquisar o desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. Caso surjam sinais clínicos consistentes com a doença hepática atribuíveis ao fluconazol, deverá proceder-se à interrupção da terapêutica.

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reacções cutâneas esfoliativas, tais como síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica. Os doentes com SIDA estão mais sujeitos a desenvolver reacções cutâneas graves a muitos fármacos. Se no decurso do tratamento da infecção fúngica superficial se verificar um exantema cutâneo imputável ao fluconazol, a terapêutica deve ser interrompida. Doentes com infecções fúngicas invasivas ou sistémicas que desenvolvam exantema cutâneo, deverão ser observados com frequência e o tratamento com fluconazol deverá ser interrompido caso surjam lesões vesiculares ou eritema multiforme.

A co-administração do fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 Contra-indicações e 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Tal como acontece com outros azóis, verificaram-se alguns casos, raros, de anafilaxia.

Alguns azóis, incluindo o fluconazol, têm sido associados ao prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma. Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em doentes a receber terapêutica com fluconazol. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos factores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações electrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição. O fluconazol deve ser administrado com precaução a doentes que apresentem estas condições potencialmente pró-arrítmicas.

O fluconazol deve ser administrado com precaução em indivíduos com disfunção renal (ver também secção 4.2 Posologia e modo de administração).

O fluconazol é um potente inibidor do CYP2C9 e um inibidor moderado do CYP3A4. Os doentes a receber terapêutica com fluconazol, que estão a ser concomitantemente tratados com outros fármacos com uma estreita janela terapêutica e que são metabolizados através do CYP2C9 e CYP3A4, devem ser monitorizados (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

É contra-indicada a utilização concomitante com os seguintes fármacos:

Cisaprida: Têm sido notificadas reacções adversas cardíacas incluindo *torsades de pointes* em doentes a quem o fluconazol e a cisaprida foram co-administrados. Um estudo controlado detectou que a administração concomitante de 200 mg de fluconazol, uma vez por dia, e cisaprida, 20 mg, quatro vezes por dia, provocava um aumento significativo dos níveis plasmáticos de cisaprida e o prolongamento do intervalo QT. Está contra-indicada a co-administração de cisaprida a doentes a receber terapêutica com fluconazol (ver secção 4.3 Contra-indicações).

Terfenadina: Foram realizados estudos de interação, uma vez que ocorreram disritmias cardíacas graves secundárias ao prolongamento do intervalo QTc em doentes a receber tratamento com antifúngicos azólicos em associação com terfenadina. Um estudo em que foi utilizada uma dose diária de 200 mg de fluconazol não conseguiu demonstrar um prolongamento do intervalo QTc. Um outro estudo com uma dose diária de 400 mg e 800 mg de fluconazol demonstrou que o fluconazol administrado em doses iguais ou superiores a 400 mg por dia, aumenta significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina quando administrados concomitantemente. Está contra-indicado o uso combinado de fluconazol em doses iguais ou superiores a 400 mg e terfenadina (ver secção 4.3 Contra-indicações). A co-administração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia e terfenadina deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Astemizol: A administração concomitante de fluconazol com astemizol pode levar a uma diminuição na depuração do astemizol. O aumento das concentrações plasmáticas deste fármaco pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *torsade de pointes*. A administração concomitante de fluconazol com astemizol está contra-indicada.

Pimozida: Embora não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante do fluconazol com a pimozida pode resultar na inibição do metabolismo da pimozida. O aumento das concentrações plasmáticas da pimozida pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a

ocorrências raras de *torsade de pointes*. Está contra-indicada a co-administração de fluconazol e pimozida.

Não é recomendada a utilização concomitante com os seguintes fármacos:

Eritromicina: A utilização concomitante do fluconazol e eritromicina tem o potencial de aumentar o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes*) e consequentemente o de morte cardíaca súbita. Esta associação deve ser evitada.

Devem ser tomadas precauções e efectuados ajustes de dose com a utilização concomitante com os seguintes fármacos:

O efeito de outros fármacos no fluconazol

Hidroclorotiazida: Num estudo farmacocinético de interacção em voluntários saudáveis tratados com fluconazol, a administração concomitante de doses múltiplas de hidroclorotiazida aumentou em cerca de 40% as concentrações plasmáticas do fluconazol. Um efeito desta magnitude não necessitará de uma alteração no regime posológico do fluconazol em indivíduos que concomitantemente utilizem diuréticos; no entanto, este facto deve ser tido em conta pelo prescriptor.

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

O efeito de fluconazol noutros fármacos

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

Alfentanilo: Um estudo observou uma diminuição da depuração e do volume de distribuição assim como um prolongamento do t_{1/2} do alfentanilo após o tratamento concomitante com fluconazol. Um possível mecanismo de acção é a inibição do CYP3A4 pelo fluconazol. Pode ser necessário ajuste posológico do alfentanilo.

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

Anfotericina B: A administração concomitante de fluconazol e anfotericina B em ratinhos normais infectados e imunodeprimidos demonstrou os seguintes resultados: um efeito antifúngico aditivo na infecção sistémica com *C. albicans*, nenhuma interacção na infecção intracraniana com *Cryptococcus neoformans*, e antagonismo dos dois fármacos na infecção sistémica com *A. Fumigatus*. Desconhece-se a significância clínica dos resultados obtidos nestes estudos.

Anticoagulantes: Num estudo de interacção realizado em homens saudáveis, o fluconazol mostrou prolongar o tempo de protrombina (12%) após administração de varfarina. Na experiência de pós-comercialização, e tal como acontece com outros antifúngicos azólicos, têm

sido descritos alguns acontecimentos hemorrágicos (equimoses, epistaxis, hemorragias gastrointestinais, hematúria e melenas) associados ao aumento do tempo de protrombina em doentes a receber terapêutica concomitante de fluconazol e varfarina. O tempo de protrombina de doentes em tratamento com anticoagulantes do tipo cumarínico deve ser cuidadosamente monitorizado. Pode ser necessário ajuste de dose da varfarina.

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

Benzodiazepinas (curta duração de acção): Após a administração de midazolam por via oral a doentes medicados com fluconazol ocorreram aumentos significativos das concentrações de midazolam e dos efeitos psicomotores. Este efeito no midazolam aparenta ser mais pronunciado após administração de fluconazol por via oral do que por via intravenosa. Se for necessária terapêutica concomitante com benzodiazepinas em doentes a receber terapêutica com fluconazol, deve ser tida em consideração a diminuição da dosagem de benzodiazepinas e os doentes devem ser convenientemente monitorizados.

O fluconazol aumenta a AUC do triazolam (dose única) em aproximadamente 50%, C_{max} entre 20-32% e o $t_{1/2}$ em 25-50% devido à inibição do metabolismo do triazolam. Podem ser necessários ajustes posológicos de triazolam.

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

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

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

Ciclosporina: O fluconazol aumenta significativamente a concentração e a AUC da ciclosporina. Pode ser utilizada esta associação, reduzindo a dosagem de ciclosporina dependendo da sua concentração.

Ciclofosfamida: A terapêutica combinada com ciclofosfamida e fluconazol resulta num aumento da bilirrubina sérica e creatinina sérica. Pode ser utilizada a terapêutica combinada tendo em elevada consideração o risco de aumento da bilirrubina sérica e creatinina sérica.

Fentanilo: Foi notificado um caso fatal de uma possível interação entre o fentanilo e o fluconazol. O notificador concluiu que o doente morreu devido a uma intoxicação por fentanilo. Adicionalmente, num estudo cruzado aleatorizado com 12 voluntários saudáveis foi demonstrado que o fluconazol atrasou significativamente a eliminação do fentanilo. A concentração elevada de fentanilo pode levar a depressão respiratória.

Halofantrina: O fluconazol pode aumentar a concentração plasmática da halofantrina devido a um efeito inibitório no CYP3A4.

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

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

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

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

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

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

Fenitoína: O fluconazol inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Com a co-administração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

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

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

Saquinavir: O fluconazol aumenta a AUC do saquinavir em aproximadamente 50%, a C_{max} em aproximadamente 55% e diminui a depuração do saquinavir em aproximadamente 50%, devido à inibição do metabolismo hepático do saquinavir pelo CYP3A4 e inibição da glicoproteína P. Pode ser necessário o ajuste posológico de saquinavir.

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

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

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

Teofilina: Num estudo de interação, controlado por placebo, a administração de 200 mg diários de fluconazol, durante 14 dias, resultou numa diminuição de 18% na depuração plasmática média da teofilina. Os doentes que estejam a ser medicados com doses elevadas de teofilina ou que, por outros motivos, estejam em risco elevado de toxicidade pela teofilina, deverão ser observados no que se refere a sinais de toxicidade devidos à teofilina enquanto medicados com fluconazol, e a terapêutica deverá ser devidamente modificada se surgirem sinais de toxicidade.

Alcalóides de vinca: Apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcalóides de vinca (por ex.: vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, possivelmente devido ao efeito inibitório do CYP3A4.

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

Zidovudina: O fluconazol aumenta a C_{max} e AUC da zidovudina em 85% e 75%, respectivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semi-vida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente 128% após a terapêutica combinada com fluconazol. Os doentes a quem foi administrada esta combinação devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de reacções adversas com a zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

Estudos de interação demonstram que a absorção do fluconazol, administrado por via oral, não foi significativamente alterada com a ingestão simultânea de alimentos, cimetidina, antiácidos ou após irradiação total do corpo para transplante de medula.

4.6. Gravidez e aleitamento

Gravidez

Dados obtidos a partir de várias centenas de mulheres grávidas tratadas com doses padrão (<200 mg/dia) de fluconazol, administrado em dose única ou repetida durante o primeiro trimestre não indicam efeitos indesejáveis no feto.

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas em crianças cujas mães foram tratadas durante 3 meses ou mais, com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para o tratamento de micoses cocóides. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais demonstraram efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

Deve evitar-se a utilização do fluconazol na mulher grávida a menos que esta sofra de infecção fúngica grave ou possivelmente fatal, e desde que os benefícios previstos compensem eventuais riscos para o feto.

Aleitamento

O fluconazol encontra-se no leite materno em concentrações semelhantes às concentrações plasmáticas, pelo que não se recomenda o seu uso na mulher que amamenta.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durante a condução de veículos ou utilização de máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer, ocasionalmente, vertigens ou convulsões.

4.8. Efeitos indesejáveis

O fluconazol é geralmente bem tolerado.

Em alguns doentes, particularmente naqueles com doenças subjacentes graves como SIDA e cancro, foram observadas durante o tratamento com fluconazol e fármacos comparáveis, alterações nos resultados dos testes da função renal e hematológica e alterações hepáticas (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização), mas é incerta a significância clínica e relação ao tratamento.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com fluconazol com as seguintes frequências: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Agranulocitose, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Hipocaliemia
	Raros	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia, sonolência
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Convulsões, tonturas, parestesia,

		alterações do paladar,
	Raros	Tremor
Afecções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigem
Cardiopatias	Raros	Torsade de Pointes, prolongamento do intervalo QT
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos
	Pouco frequentes	Dispepsia, flatulência e secura da boca
Afecções hepatobiliares	Frequentes	Alanina aminotransferase elevada, aspartato aminotransferase elevada, fosfatase alcalina sérica elevada
	Pouco frequentes	Colestase, icterícia, bilirrubina elevada
	Raros	Falência hepática, necrose hepatocelular, hepatite, alteração hepatocelular
Afecções dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Frequentes	Erupção cutânea
	Pouco frequentes	Prurido, urticária, sudorese, erupção iatrogénica
	Raros	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema-pustuloso agudo generalizado, dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Mialgia
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Fadiga, mal-estar, astenia, febre

População pediátrica

O padrão e a incidência de efeitos indesejáveis e de alterações laboratoriais registados em ensaios clínicos pediátricos são comparáveis aos dos encontrados em adultos.

4.9. Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com o fluconazol, onde foram descritos simultaneamente alucinações e comportamento paranóico.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1. 2. Medicamentos Anti-infecciosos. Antifúngicos
Código ATC: J02A C01

O fluconazol, um antifúngico triazólico, é um potente e específico inibidor da síntese dos esteróis dos fungos.

O fluconazol, administrado oral ou intravenosamente, é activo contra uma significativa variedade de infecções fúngicas, em modelos animais. Foi demonstrada a sua actividade contra micoses oportunistas, como infecções a *Candida* spp., incluindo a candidíase sistémica em animais imunocomprometidos; *Cryptococcus neoformans*, compreendendo as infecções intracranianas; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp. O fluconazol mostrou ser activo no tratamento de micoses endémicas em modelos animais, incluindo infecções a *Blastomyces dermatitides*; *Coccidioides immitis*, compreendendo infecções intracranianas; *Histoplasma capsulatum* em animais normais e com imunossupressão.

Têm havido relatos de casos de super-infecção com espécies de *Candida* além de *C. albicans*, que possuem, com frequência, resistência intrínseca ao fluconazol (por exemplo *Candida krusei*). Tais casos podem requerer terapêutica antifúngica alternativa.

O fluconazol é altamente específico para as enzimas dependentes do citocromo P-450 presente nos fungos. A administração de 50 mg de fluconazol, diariamente e durante 28 dias, mostrou não afectar as concentrações plasmáticas de testosterona no homem nem as concentrações plasmáticas de esteróides na mulher em idade de procriar. No voluntário saudável do sexo masculino, doses diárias de 200 a 400 mg de fluconazol não têm efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróides endógenos ou na resposta estimulada pela ACTH. Após administração de 400 mg/dia de fluconazol foram descritos aumentos moderados na concentração de testosterona cujo significado clínico é desconhecido. Estudos de interacção com a antipirina indicam que 50 mg de fluconazol, em dose única ou múltipla, não afecta o metabolismo deste composto.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do fluconazol são semelhantes após administração intravenosa ou oral. Após administração oral, o fluconazol é bem absorvido sendo os níveis plasmáticos (e a biodisponibilidade sistémica) superiores a 90% dos níveis alcançados após administração intravenosa. A absorção oral não é afectada pela ingestão concomitante de alimentos. No estado de jejum, os picos plasmáticos ocorrem entre 0,5 e 1,5 horas após a administração, com uma semi-vida plasmática de aproximadamente 30 horas. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Com múltiplas doses de uma toma ao dia atingem-se, por volta do quarto ou quinto dia, níveis estado de equilíbrio de 90%.

A administração de uma dose inicial (no dia 1), dupla da dose diária usual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado de equilíbrio. O volume de distribuição aparente aproxima-se do da água corpórea total. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (11-12%).

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

São obtidas concentrações elevadas de fluconazol e acima das concentrações séricas no estrato córneo, na epiderme/derme e nas secreções sudoríparas écrinas. O fluconazol acumula-se no

estrato córneo. A administração de uma dose de 50 mg de fluconazol, uma vez ao dia, deu origem a concentrações de 73 microgramas/g de fármaco após 12 dias e ainda de 5,8 microgramas/g, sete dias após a interrupção do tratamento. Com a administração de uma dose semanal de 150 mg de fluconazol, a concentração do fármaco no estrato córneo no dia 7 era de 23,4 microgramas/g e 7 dias após a administração da segunda dose essa concentração era ainda de 7,1 microgramas/g.

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

A via renal é a principal via de eliminação aparecendo na urina aproximadamente 80% do fármaco administrado numa forma inalterada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há indício de metabolitos na circulação.

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

Num estudo foram comparadas as concentrações salivares e plasmáticas de uma dose única de 100 mg de fluconazol, administrado numa suspensão oral, bochechando e mantendo na boca durante 2 minutos antes de deglutir, ou em cápsulas. A concentração máxima de fluconazol na saliva foi observada 5 minutos após a ingestão da suspensão sendo 182 vezes superior à concentração máxima na saliva 4 horas após a ingestão das cápsulas. Após cerca de 4 horas, as concentrações de fluconazol na saliva eram semelhantes. A AUC média (0-96) na saliva, após a administração da suspensão, foi significativamente superior à observada após a administração das cápsulas. Não se registaram diferenças significativas entre as duas formulações no que se refere à taxa de eliminação a partir da saliva ou aos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos.

Farmacocinética em crianças

Foram relatados os seguintes dados de farmacocinética em crianças:

Idades estudadas	Dose (mg/Kg)	Tempo de semi-vida (horas)	AUC (mcg.h/ml)
11 dias - 11 meses	Administração única de 3 mg/Kg por via IV	23	110,1
9 meses - 13 anos	Administração única de 2 mg/Kg por via oral	25,0	94,7
9 meses - 13 anos	Administração única de 8 mg/Kg por via oral	19,5	362,5
5 anos - 15 anos	Administração múltipla de 2 mg/Kg por via IV	17,6*	67,4*
5 anos - 15 anos	Administração múltipla de 4 mg/Kg por via IV	15,2*	139,1*
5 anos - 15 anos	Administração múltipla de 8 mg/Kg por via IV	17,6*	196,7*
Idade média 7 anos	Administração múltipla de 3 mg/Kg por via oral	15,5	41,6

* indica último dia

Nos recém-nascidos prematuros (idade gestacional de cerca de 28 semanas), foi administrado, por via intravenosa, 6 mg/Kg de fluconazol, a cada três dias, por um máximo de cinco doses enquanto os recém-nascidos prematuros permaneceram na unidade de cuidados intensivos. O tempo médio de semi-vida (horas) foi de 74 (intervalo de 44-185) no dia 1, diminuindo ao longo do tempo para uma média de 53 (intervalo de 30-131) no dia 7 e de 47 (intervalo de 27-68) no dia 13.

A área sob a curva (mcg.h/ml) foi de 271 (intervalo de 173-385) no dia 1, aumentando para uma média de 490 (intervalo de 292-734) no dia 7 e diminuindo para uma média de 360 (intervalo de 167-566) no dia 13.

O volume de distribuição (ml/Kg) foi de 1183 (intervalo de 1070-1470) no dia 1, aumentando ao longo do tempo para uma média de 1184 (intervalo de 510-2130) no dia 7 e 1328 (intervalo de 1040-1680) no dia 13.

Farmacocinética nos idosos

Realizou-se um estudo farmacocinético em 22 indivíduos, com 65 anos ou mais de idade, aos quais foram administradas doses únicas orais de 50 mg de fluconazol. Dez destes doentes recebiam concomitantemente diuréticos. A C_{max} foi 1,54 mcg/ml e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi $76,4 \pm 20,3$ mcg.h/ml, e a semi-vida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A co-administração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a C_{max} . Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperada inalterada na urina (0-24 h, 22%), e a depuração renal de fluconazol estimada (0,124 ml/min/kg) para os idosos, foram geralmente inferiores em relação aos valores em voluntários mais jovens. Assim, a alteração da distribuição do fluconazol nos idosos parece estar relacionada com a diminuição da função renal característica deste grupo. Um gráfico da semi-vida de eliminação terminal vs. depuração da creatinina para cada indivíduo, comparado com a curva de semi-vida estimada vs. depuração da creatinina derivada para indivíduos normais e indivíduos com diversos graus de insuficiência renal indica que 21 em 22 indivíduos se encontram no limite de confiança 95% das curvas de semi-vida estimada vs. depuração da creatinina. Estes resultados são consistentes com a hipótese de que os valores mais elevados dos parâmetros farmacocinéticos observados nos idosos, quando comparados com os valores de homens jovens voluntários, são devidos à diminuição da função renal esperada nos idosos.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese

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

Mutagénese

O fluconazol, com ou sem activação metabólica, foi negativo nos testes de mutagenicidade nas 4 estirpes de *S. typhimurium* e no sistema L5178Y do linfoma dos ratinhos. Estudos citogenéticos *in vivo* (células medulares ósseas de murino, após administração oral de fluconazol) e *in vitro* (linfócitos humanos expostos a 1000 microgramas/ml de fluconazol) não evidenciaram a presença de mutações cromossómicas.

Alteração da Fertilidade

O fluconazol não afectou a fertilidade de ratos macho e fêmea tratados com doses de 5, 10 ou

20 mg/kg por via oral, ou com doses de 5, 25, ou 75 mg/kg por via parentérica, embora o início do parto tivesse sido ligeiramente retardado com a dose de 20 mg/kg por via oral. Num estudo perinatal efectuado em ratos com administrações intravenosas de 5, 20 e 40 mg/kg, foram observados distocia e prolongamento do parto em algumas fêmeas que receberam 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 vezes a dose recomendada no ser humano) e 40 mg/kg, embora tal não tenha sido observado com a administração da dose de 5 mg/kg. As alterações do parto traduziram-se por um ligeiro aumento do número de nado-mortos e diminuição da sobrevivência neo-natal. Os efeitos no parto são consistentes com a diminuição estrogénica específica das espécies associada à administração de doses elevadas de fluconazol. Tal alteração hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

Efeitos teratogénicos

Foram observados efeitos adversos fetais em animais, apenas com doses muito elevadas, associadas a toxicidade materna. Não foram observados efeitos fetais com 5 ou 10 mg/kg; foram observados aumentos de variações anatómicas fetais (costelas supranumerárias, dilatação da pélvis renal) e atrasos na ossificação, com 25 e 50 mg/kg e com doses mais elevadas. Doses entre 80 mg/kg (aproximadamente 20-60x a dose recomendada para humanos) e 320 mg/kg, aumenta a embriofetividade em ratos e as anormalidades fetais incluíram costelas onduladas, fenda palatina e ossificação cranio-facial anormal. Estes efeitos são consistentes com a inibição da síntese de estrogénio em ratos e podem ser resultado de efeitos conhecidos da diminuição dos níveis de estrogénio na gravidez, organogénese e parto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Solução aquosa estéril iso-osmótica preparada com cloreto de sódio.

6.2. Incompatibilidades

A solução intravenosa de DIFLUCAN é compatível com:

Dextrose a 20%

Solução de Ringer

Solução de Hartmann

Cloreto de potássio em dextrose

Bicarbonato de sódio a 4, 2%

Aminofusina

Soro fisiológico

O DIFLUCAN Solução para Perfusão poderá ser administrado através do sistema já existente com uma das soluções acima descritas. Apesar de não se terem observado incompatibilidades específicas, não se recomenda a mistura de DIFLUCAN Solução para Perfusão com qualquer outro medicamento antes da sua administração.

6.3. Prazo de validade

5 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

DIFLUCAN, Solução para Perfusão, apresenta-se em frascos de vidro transparente, para injectáveis, Tipo I (50 ou 200 ml), fechados com tampas de borracha fixadas em posição com uma cápsula de alumínio.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não aplicável.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo 8741702: 1 frasco de 50 ml, 2 mg/ml, frasco de vidro tipo I
N.º de registo 4571683: 2 frascos de 50 ml, 2 mg/ml, frasco de vidro tipo I
N.º de registo 8741710: 1 frasco de 200 ml, 2 mg/ml, frasco de vidro tipo I
N.º de registo 4571782: 2 frascos de 200 ml, 2 mg/ml, frasco de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 1 de Abril de 1991.
Data da renovação: 28 de Maio de 2002.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

17/11/2009