

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluconazol Kabi 2 mg/ml solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 50 ml de solução para perfusão contém 100 mg de fluconazol.  
Cada 100 ml de solução para perfusão contém 200 mg de fluconazol.  
Cada 200 ml de solução para perfusão contém 400 mg de fluconazol.

Cada ml contém 2 mg de fluconazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada ml contém 9 mg de cloreto de sódio (equivalente a 0,154 mmol de sódio) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

Solução incolor, límpida isenta de partículas visíveis, com pH de 4,0 a 8,0 e osmolalidade de aproximadamente 308 mOsmol/kg.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

Fluconazol Kabi está indicado nos adultos para o tratamento de:

Meningite criptocócica (ver secção 4.4).

Coccidioidomicose (ver secção 4.4).

Candidíase invasiva.

Candidíase das mucosas incluindo candidíase orofaríngea, esofágica, candidúria e candidíase mucocutânea crónica.

Candidíase oral crónica atrofica (lesão na boca provocada por prótese dentária) se a higiene dentária ou tratamento tópico forem insuficientes.

Fluconazol Kabi está indicado nos adultos para a profilaxia de:

Recidiva da meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrência.

Recidiva de candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infetados com VIH que estão em alto risco de terem uma recidiva.

Profilaxia das infeções por Candida em doentes com neutropenia prolongada (tais como doentes com malignidades hematológicas a receber quimioterapia ou doentes a receber transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (ver secção 5.1)).

Fluconazol Kabi está indicado em bebês recém-nascidos de termo, bebês, lactentes, crianças e adolescentes com idades entre os 0 e os 17 anos de idade.

Fluconazol Kabi é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e na profilaxia de infecções por *Candida* em doentes imunocomprometidos. Fluconazol Kabi pode ser utilizado como terapêutica de manutenção para prevenir a recidiva da meningite criptocócica em crianças com elevado risco de recorrência (ver secção 4.4).

A terapêutica pode ser instituída antes de serem conhecidos os resultados das culturas e de outros estudos laboratoriais; no entanto, assim que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-infeciosa deve ser ajustada em conformidade.

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

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

##### Adultos:

Indicações		Posologia	Duração do Tratamento
Criptococose	- Tratamento da meningite criptocócica	Dose de carga: 400 mg no Dia 1 Dose subsequente: 200 mg a 400 mg uma vez por dia	Habitualmente pelo menos 6 a 8 semanas. Nas infecções que põem a vida em risco a dose diária pode ser aumentada para 800 mg.
	-Terapêutica de manutenção para prevenir a recidiva de meningite criptocócica em doentes com alto risco de recorrências	200 mg uma vez por dia	Indefinidamente com uma dose diária de 200 mg
Coccidioidomicose		200 mg a 400 mg uma vez por dia	11 meses até 24 meses ou por mais tempo dependendo do doente. Pode-se considerar 800 mg por dia em algumas infecções e especialmente na doença meningíca

Indicações		Posologia	Duração do Tratamento
Candidíase invasiva		Dose de carga: 800 mg no Dia 1. Dose subsequente: 400 mg uma vez por dia	Geralmente, a duração recomendada da terapêutica para a candidemia é durante 2 semanas após o primeiro resultado negativo da cultura de sangue e resolução de sinais e sintomas atribuíveis à candidemia.
Tratamento da candidíase das mucosas	- Candidíase orofaríngea	Dose de carga: 200 mg a 400 mg no Dia 1. Dose subsequente: 100 mg a 200 mg uma vez por dia	7 a 21 dias (até a candidíase orofaríngea estar em remissão). Podem ser usados períodos mais longos em doentes com função imune gravemente comprometida.
	- Candidíase esofágica	Dose de carga: 200 mg a 400 mg no Dia 1. Dose subsequente: 100 mg a 200 mg uma vez por dia	14 a 30 dias (até a candidíase esofágica estar em remissão). Podem ser usados períodos mais longos em doentes com função imune gravemente comprometida.
	- Candidúria	200 mg a 400 mg uma vez por dia	7 a 21 dias. Podem ser usados períodos mais longos em doentes com função imunitária gravemente comprometida.
	- Candidíase crónica atrófica	50 mg uma vez por dia	14 dias
	- Candidíase mucocutânea crónica	50 mg a 100 mg uma vez por dia	Até 28 dias. Podem ser usados períodos mais longos dependendo tanto da gravidade da infeção como do compromisso imunitário e infeção subjacentes.
Prevenção da recidiva da candidíase das mucosas em doentes infetados com VIH que têm um risco elevado de recidiva	- Candidíase orofaríngea	100 mg a 200 mg uma vez por dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefinido para doentes com supressão imune crónica
	- Candidíase esofágica	100 mg a 200 mg uma vez por dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefinido para doentes com supressão imune crónica

Indicações		Posologia	Duração do Tratamento
Profilaxia das infecções Candida	por	200 mg a 400 mg uma vez por dia	O tratamento deve começar vários dias antes do aparecimento esperado da neutropenia e deve continuar por 7 dias após a recuperação da neutropenia após a contagem de neutrófilos subir acima de 1000 células por mm <sup>3</sup>

#### Populações especiais

##### Idosos

A dosagem deve ser ajustada com base na função renal (ver "Compromisso renal").

##### Compromisso renal

Fluconazol é excretado predominantemente na urina sob a forma de substância ativa inalterada. Não são necessários ajustes na terapêutica de dose única. Em doentes (incluindo a população pediátrica) com compromisso da função renal que vão receber doses múltiplas de fluconazol, deve ser administrada uma dose inicial de 50 mg a 400 mg, com base na dose diária recomendada para a indicação. Após esta dose de carga inicial, a dose diária (de acordo com a indicação) deve ser baseada na tabela seguinte:

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

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

##### Compromisso hepático

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

##### População pediátrica

Na população pediátrica não deve ser excedida a dose máxima de 400 mg por dia.

Tal como para as infeções semelhantes no adulto, a duração do tratamento baseia-se na resposta clínica e micológica. Fluconazol Kabi é administrado como uma dose única diária.

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

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

Indicação	Posologia	Recomendações
- Candidíase das mucosas	Dose inicial: 6 mg/kg Dose subsequente: 3 mg/kg uma vez por dia	A dose inicial pode ser utilizada no primeiro dia de forma a atingir estados estacionários mais rapidamente.
- Candidíase invasiva - Meningite criptocócica	Dose: 6 a 12 mg/kg uma vez por dia	Depende da gravidade da doença
- Terapêutica de manutenção para prevenção da meningite criptocócica em crianças com risco elevado de recidiva	Dose: 6 mg/kg uma vez por dia	Depende da gravidade da doença
- Profilaxia de Candida em doentes imunocomprometidos	Dose: 3 a 12 mg/kg uma vez por dia	Depende da extensão e da duração da neutropenia induzida (ver posologia dos Adultos)

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade):

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

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

Os recém-nascidos excretam o fluconazol lentamente.

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

Grupo etário	Posologia	Recomendações
Recém-nascidos de termo (dos 0 aos 14 dias)	A mesma dose em mg/kg do que a dos bebés, lactentes e crianças, deve ser administrada a cada 72 horas	Não deve ser excedida a dose máxima de 12 mg/kg a cada 72 horas
Recém-nascidos de termo (dos 15 aos 27 dias)	A mesma dose em mg/kg do que a dos bebés, lactentes e crianças, deve ser administrada a cada 48 horas	Não deve ser excedida a dose máxima de 12 mg/kg a cada 48 horas

Modo de administração

Fluconazol pode ser administrado quer por via oral, quer por perfusão intravenosa, a via de administração depende do estado clínico do doente. Na passagem da via intravenosa para a via oral, ou vice-versa, não há necessidade de alterar a dose diária.

A perfusão intravenosa deve ser administrada a uma velocidade que não exceda 10 ml/minuto. Fluconazol Kabi é formulado em solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), cada 200 mg (frasco de 100 ml) contém 15 mmol tanto de Na<sup>+</sup> como de Cl<sup>-</sup>. Como Fluconazol Kabi é disponibilizado como uma solução diluída de cloreto de

sódio, em doentes que requerem restrição de líquidos ou sódio, deve ter-se em consideração a velocidade de administração da solução.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

#### 4.3 Contraindicações

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

Hipersensibilidade a substâncias azólicas relacionadas.

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Tinea capitis

O fluconazol tem sido estudado para o tratamento da tinea capitis em crianças. Foi demonstrado que não foi superior à griseofulvina e que a taxa global de eficácia foi inferior a 20%. Assim, Fluconazol Kabi não deve ser utilizado na tinea capitis.

##### Criptococose

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

##### Micoses profundas endémicas

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

##### Sistema renal

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

##### Insuficiência suprarrenal

Cetoconazol é conhecido por causar insuficiência das suprarrenais; e isto poderá também ser aplicável ao fluconazol, embora raramente.

Insuficiência suprarrenal relacionada com o tratamento concomitante com prednisona, ver secção 4.5 "Efeito do fluconazol noutros medicamentos".

##### Sistema hepatobiliar

O Fluconazol Kabi deve ser administrado com precaução a doentes com disfunção hepática.

Fluconazol tem sido associado a casos raros de toxicidade hepática grave, incluindo morte, principalmente em doentes com situações clínicas subjacentes graves. Nos casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não se observou nenhuma relação evidente com a dose diária total, a duração do tratamento, o género ou a idade do doente. A hepatotoxicidade do fluconazol é habitualmente reversível com a interrupção do tratamento.

Os doentes que apresentem testes da função hepática alterados durante a terapêutica com fluconazol têm de ser rigorosamente monitorizados para detetar o desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves.

O doente deve ser informado dos sintomas sugestivos de efeitos hepáticos graves (astenia significativa, anorexia, náuseas persistentes, vômitos e icterícia). O tratamento com fluconazol deve ser imediatamente descontinuado e o doente deve consultar um médico.

#### Sistema cardiovascular

Alguns azóis, incluindo o fluconazol, têm sido associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O fluconazol causa prolongamento do intervalo QT através da inibição da corrente de retificação do canal de potássio (I<sub>Kr</sub>). O prolongamento do intervalo QT causado por outros medicamentos (tais como amiodarona) pode ser amplificado através da inibição do citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante a vigilância pós-comercialização, ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e de torsades de pointes em doentes a receber tratamento com o fluconazol. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos fatores de risco tais como doença cardíaca estrutural, alterações eletrolíticas e tratamento concomitante, que podem ter tido alguma contribuição. Os doentes com hipocaliemia e insuficiência cardíaca avançada e torsades de pointes têm maior risco para a ocorrência de arritmias que põem a vida em perigo.

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

#### Halofantrina

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

#### Reações dermatológicas

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reações cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica.

Foram notificados casos de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).

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

#### Hipersensibilidade

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

#### Citocromo P450

O Fluconazol é um inibidor moderado do CYP2C9 e do CYP3A4. O Fluconazol é também um inibidor potente do CYP2C19. Os doentes tratados com Fluconazol Kabi e que estão a ser tratados concomitantemente com medicamentos com uma janela terapêutica estreita, metabolizados através do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

#### Terfenadina

A coadministração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

#### Candidíase:

Estudos demonstraram uma prevalência aumentada de infeções com espécies de *Candida* que não a *C.albicans*. Estas são, com frequência, inerentemente resistentes (p.ex., *C.krusei* e *C.auris*) ou exibem uma suscetibilidade reduzida ao fluconazol (*C. glabrata*). Estas infeções podem exigir uma terapêutica antifúngica alternativa secundária à falha do tratamento. Por conseguinte, os prescritores são aconselhados a ter em conta a prevalência da resistência ao fluconazol em várias espécies de *Candida*.

#### Excipientes

Este medicamento contém 88,5 mg de sódio por 25 ml, equivalente a 4,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. A dose diária máxima deste medicamento é equivalente a 71% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio.

Considera-se que Fluconazol Kabi representa um nível de sódio elevado. É especialmente relevante em doentes com uma dieta com baixo teor em sódio.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É contraindicada a utilização concomitante dos seguintes medicamentos

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

**Terfenadina:** Foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de disritmias cardíacas graves secundárias ao prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com antifúngicos azólicos em associação com terfenadina. Um estudo em que foi utilizada uma dose diária de 200 mg de fluconazol não conseguiu demonstrar um prolongamento no intervalo QTc. Um outro estudo com doses diárias de 400 mg e 800 mg de fluconazol demonstrou que o fluconazol, administrado em doses iguais ou superiores a 400 mg por dia aumenta significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina quando administrados concomitantemente. Está contraindicada a utilização concomitante de fluconazol, em doses iguais ou superiores a 400 mg, e terfenadina (ver secção 4.3). A coadministração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia e terfenadina deve ser cuidadosamente monitorizada.

**Astemizol:** A administração concomitante de fluconazol com astemizol pode diminuir a depuração do astemizol. O aumento resultante das concentrações plasmáticas de astemizol pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de torsades de pointes. A coadministração de fluconazol e astemizol está contraindicada (ver secção 4.3).

**Pimozida:** Embora não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com 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 torsades de pointes. Está contraindicada a coadministração de fluconazol e pimozida (ver secção 4.3).

**Quinidina:** Embora não tenha sido estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com quinidina pode resultar na inibição do metabolismo da



quinidina. A utilização de quinidina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de torsades de pointes. Está contraindicada a coadministração de fluconazol e quinidina (ver secção 4.3).

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

Não pode ser recomendada a utilização concomitante com os seguintes medicamentos

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

Utilização concomitante que deve ser utilizada com precaução:

Amiodarona: A administração concomitante do fluconazol com amiodarona poderá aumentar o prolongamento do intervalo QT. Consequentemente, deve ter-se precaução quando os dois fármacos são combinados, notavelmente com doses elevadas de fluconazol (800 mg).

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

O efeito de outros medicamentos no fluconazol

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

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

Hidroclorotiazida: Num estudo de interação farmacocinética, a coadministração de doses múltiplas de hidroclorotiazida em voluntários saudáveis a receber fluconazol aumentou a concentração plasmática de fluconazol em 40%. Um efeito desta magnitude não deverá necessitar que se altere o esquema posológico do fluconazol nos doentes a receber diuréticos concomitantes.

Efeito do fluconazol noutros medicamentos

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

Abrocitinib: Fluconazol (inibidor de CYP2C19, 2C9, 3A4) aumentou a exposição da porção ativa de abrocitinib em 155%. Se co-administrado com fluconazol, ajustar a dose de abrocitinib como instruído na informação de prescrição de abrocitinib.

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante com fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 µg/kg) em voluntários saudáveis, a AUC<sub>10</sub> do alfentanilo duplicou, provavelmente através da inibição do CYP3A4.

Poderá ser necessário um ajuste de dose do alfentanilo.

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

Anfotericina B: A administração concomitante de fluconazol e anfotericina B em ratinhos infetados normais e imunodeprimidos demonstrou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na infeção sistémica por *C. albicans*, nenhuma interação na infeção intracraniana com *Cryptococcus neoformans*, e antagonismo dos dois fármacos na infeção sistémica com *Aspergillus Fumigatus*. Desconhece-se o significado clínico dos resultados obtidos nestes estudos.

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

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

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

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

Celecoxib: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (200 mg por dia) e celecoxib (200 mg), a C<sub>máx</sub> e a AUC do celecoxib aumentaram em 68% e 134%,

respetivamente. Pode ser necessária a redução para metade da dose do celecoxib quando combinado com fluconazol.

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

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

Inibidores da HMG-CoA reductase: O risco de miopatia e rabdomiólise aumenta (dose-dependente) quando o fluconazol é coadministrado com os inibidores da HMG-CoA reductase metabolizados através do CYP3A4, tais como a atorvastatina e simvastatina, ou através do CYP2C9, tal como a fluvastatina (diminuição do metabolismo hepático da estatina). Se for necessária terapêutica concomitante, o doente deve ser observado para detetar sintomas de miopatia e rabdomiólise e os níveis de creatina quinase devem ser monitorizados. Deve-se descontinuar o tratamento com inibidores da HMG-CoA reductase se se observar um aumento acentuado da creatina quinase ou se for diagnosticada ou houver suspeita de miopatia/rabdomiólise. Podem ser necessárias doses mais baixas de inibidores de HMG-CoA reductase, conforme indicado nas informações de prescrição das estatinas.

Ibrutinib: Os inibidores moderados do CYP3A4, como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de ibrutinib e poderão aumentar o risco de toxicidade. Se a combinação não puder ser evitada, reduzir a dose de ibrutinib para 280 mg uma vez por dia (duas cápsulas) durante a utilização do inibidor e disponibilizar monitorização clínica rigorosa.

Ivacaftor (isolado ou combinado com fármacos da mesma classe terapêutica): A coadministração com ivacaftor, um potenciador do regulador da condutibilidade transmembrana da fibrose quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - CFTR), aumentou 3 vezes a exposição do ivacaftor e em 1,9 vezes a do hidroximetil-ivacaftor (M1). A redução da dose de ivacaftor (isolado ou combinado) é necessária como instruído na informação de prescrição do ivacaftor (isolado ou combinado).

Olaparib: Inibidores moderados do CYP3A4 tais como o fluconazol aumentam as concentrações plasmáticas do olaparib; a utilização concomitante não é recomendada. Se a combinação não puder ser evitada, a dose de olaparib deve ser limitada a 200 mg duas vezes por dia.

Imunossupressores (isto é ciclosporina, everolímus, sirolímus e tacrolímus):

Ciclosporina: O fluconazol aumenta significativamente a concentração e a AUC da ciclosporina. Durante o tratamento concomitante com 200 mg de fluconazol por dia e de ciclosporina (2,7 mg/kg/dia) houve um aumento de 1,8 vezes na AUC da ciclosporina. Esta associação pode ser utilizada reduzindo a dose de ciclosporina dependendo da concentração da ciclosporina.

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

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

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

**Losartan:** O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito ativo (E-31 74) que é o responsável por uma grande parte do antagonismo ao recetor de angiotensina-II que ocorre durante o tratamento com losartan. Os doentes devem ter a sua pressão arterial monitorizada continuamente.

**Lurasidona:** Os inibidores moderados de CYP3A4 como o fluconazol podem aumentar as concentrações plasmáticas de lurasidona. Se o uso concomitante não puder ser evitado, reduzir a dose de lurasidona como instruído na informação de prescrição da lurasidona.

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

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

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

**Fenitoína:** O fluconazol inibe o metabolismo hepático da fenitoína. A administração concomitante repetida de 200 mg de fluconazol e 250 mg de fenitoína intravenosamente, causou um aumento da AUC<sub>24</sub> da fenitoína em 75% e da  $C_{min}$  da fenitoína em 128%. Com a coadministração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar toxicidade por fenitoína.

**Prednisona:** Foi notificado um caso de um doente recetor de um transplante hepático tratado com prednisona que desenvolveu uma insuficiência aguda da suprarrenal quando um tratamento de 3 meses com fluconazol foi interrompido. A descontinuação do fluconazol provocou provavelmente um aumento na atividade do CYP3A4, que levou ao aumento do metabolismo da prednisona. Doentes em tratamento de longo prazo com fluconazol e prednisona devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar sinais de insuficiência das suprarrenais quando o fluconazol é descontinuado.

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

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

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

**Teofilina:** Num estudo de interação controlado por placebo, a administração de 200 mg de fluconazol durante 14 dias resultou numa diminuição de 18% da velocidade de depuração plasmática média da teofilina. Os doentes que recebem doses elevadas de teofilina ou que estejam em risco elevado de toxicidade por teofilina, devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais de toxicidade por teofilina durante a administração de fluconazol. A terapêutica deverá ser alterada se se desenvolverem sinais de toxicidade.

**Tofacitinib:** A exposição ao tofacitinib é aumentada quando o tofacitinib é coadministrado com medicamentos que resultam tanto na inibição moderada do CYP3A4 e na forte inibição do CYP2C19 (ex., fluconazol). Consequentemente, recomenda-se reduzir a dose de tofacitinib para 5 mg uma vez por dia quando é combinado com estes medicamentos.

**Tolvaptano:** A exposição ao tolvaptano é significativamente aumentada (200% na AUC; 80% na  $C_{max}$ ) quando o tolvaptano, um substrato do CYP3A4, é coadministrado com fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A4, com risco de um aumento significativo de reações adversas particularmente significativas de diurese, desidratação e falência renal aguda. Em caso de utilização concomitante, a dose de tolvaptano deve ser reduzida conforme indicado na informação de prescrição de tolvaptano e o doente deve ser frequentemente monitorizado para quaisquer reações adversas associadas com o tolvaptano.

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

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

**Voriconazol (inibidores CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4):** Coadministração de voriconazol por via oral (400 mg de 12 em 12 horas durante 1 dia, depois 200 mg de 12 em 12 horas durante 2,5 dias) e fluconazol por via oral (400 mg no dia 1, depois 200 mg cada 24 horas durante 4 dias) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultou num aumento da  $C_{m\acute{a}x}$  e da AUC<sub>T</sub> do voriconazol numa média de 57% (IC 90%: 20%, 107%) e de 79% (IC 90%: 40%, 128%), respetivamente. Não foi estabelecida a dose reduzida e/ou frequência do voriconazol e fluconazol que eliminariam este efeito. É recomendada a monitorização dos acontecimentos adversos associados ao voriconazol se este for utilizado sequencialmente após o fluconazol.

**Zidovudina:** O fluconazol aumenta a  $C_{m\acute{a}x}$  e a AUC da zidovudina em 84% e 74%, respetivamente, devido a uma diminuição em aproximadamente 45% da depuração da zidovudina oral. A semivida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente

128% após terapêutica de associação com fluconazol. Os doentes a receber esta combinação devem ser monitorizados para detetar o desenvolvimento de reações adversas relacionadas com zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar

Antes de iniciar o tratamento, a doente deve ser informada do risco potencial para o feto.

Após o tratamento de dose única, recomenda-se um período de washout de 1 semana (correspondente a 5-6 semividas) antes de engravidar (ver secção 5.2).

Para ciclos de tratamento mais longos, a contraceção pode ser considerada, conforme apropriado, em mulheres com potencial para engravidar durante o período de tratamento e durante 1 semana após a dose final.

##### Gravidez

Estudos observacionais sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo em mulheres tratadas com fluconazol durante o primeiro e/ou o segundo trimestre, em comparação com mulheres não tratadas com fluconazol ou tratadas com azóis tópicos durante o mesmo período.

Dados de vários milhares de mulheres grávidas tratadas com uma dose cumulativa  $\leq$  150 mg de fluconazol, administrada no primeiro trimestre, não revelam qualquer aumento do risco global de malformações no feto. Num grande estudo observacional de coorte, a exposição durante o primeiro trimestre a fluconazol oral foi associada a um pequeno aumento do risco de malformações musculoesqueléticas, correspondendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1000 mulheres tratadas com doses cumulativas  $\leq$  450 mg comparativamente a mulheres tratadas com azóis tópicos e a aproximadamente 4 casos adicionais por 1000 mulheres tratadas com doses cumulativas superiores a 450 mg. O risco relativo ajustado foi de 1,29 (IC 95%: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral e de 1,98 (IC 95%: 1,23 a 3,17) para doses superiores a 450 mg de fluconazol.

Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre malformações cardíacas associadas ao uso de fluconazol durante a gravidez fornecem resultados inconsistentes. No entanto, uma meta-análise de 5 estudos observacionais, incluindo vários milhares de mulheres grávidas expostas a fluconazol durante o primeiro trimestre, revela um risco aumentado de malformações cardíacas de 1,8 a 2 vezes em comparação com a ausência de utilização de fluconazol e/ou de utilização de azóis tópicos.

Os relatórios de casos descrevem um padrão de defeitos congénitos em crianças cujas mães receberam uma dose elevada (400 a 800 mg/dia) de fluconazol durante a gravidez durante 3 meses ou mais, no tratamento da coccidioidomicose. Os defeitos congénitos observados nestas crianças incluem braquicefalia, displasia das orelhas, fontanelas anteriores gigantes, arqueamento femoral e sinostose radioumeral. Uma relação causal entre o uso de fluconazol e estes defeitos congénitos é incerta.

O fluconazol em doses-padrão e em tratamentos de curto prazo, não deve ser utilizado na gravidez exceto se for claramente necessário.

O fluconazol em doses elevadas e/ou em regimes prolongados, não deve ser utilizado durante a gravidez exceto em caso de infeções que potencialmente causem risco de vida.

#### Amamentação

O fluconazol passa para o leite e atinge concentrações semelhantes às do plasma (ver secção 5.2). A amamentação pode ser mantida após uma dose única de 150 mg de fluconazol. A amamentação não é recomendada após utilização repetida ou após doses elevadas de fluconazol. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de Fluconazol Kabi e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança pequena pelo Fluconazol Kabi ou da condição subjacente da mãe.

#### Fertilidade

Fluconazol não afetou a fertilidade dos ratos-macho ou fêmea (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Fluconazol sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes devem ser advertidos para o potencial para tonturas ou convulsões (ver secção 4.8) enquanto tomam Fluconazol Kabi e devem ser aconselhados a não conduzir nem operar máquinas se algum destes sintomas ocorrer.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança:

Foram notificados casos de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com o tratamento com fluconazol (ver secção 4.4).

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

As seguintes reações adversas foram observadas e notificadas durante o tratamento com Fluconazol com as seguintes frequências: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Anafilaxia	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocaliemia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Sonolência, insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Convulsões, parestesia, tonturas, alteração do paladar	Tremores	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		
Cardiopatias			Torsades de pointes (ver secção 4.4), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, vômitos, diarreia, náuseas	Obstipação, dispepsia, flatulência, xerostomia		
Afeções hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), aspartato aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), fosfatase alcalina sérica aumentada (ver secção 4.4)	Colestase (ver secção 4.4), icterícia (ver secção 4.4), aumento da bilirrubina (ver secção 4.4)	Insuficiência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), lesões hepatocelulares (ver secção 4.4)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea (ver secção 4.4)	Erupção iatrogénica* (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido, aumento da sudorese	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver secção 4.4), pustulose exantemática aguda generalizada (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia		



Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, mal-estar, astenia, febre		

\*incluindo Eritema Fixo Medicamentoso

#### População pediátrica

O padrão e a incidência de reações adversas e de alterações laboratoriais registados durante os ensaios clínicos em pediatria são comparáveis aos observados nos adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Têm sido notificados casos de sobredosagem com fluconazol. Alucinações e comportamento paranoico foram notificados concomitantemente.

Em caso de sobredosagem, poderá ser adequado o tratamento sintomático (com medidas de suporte necessário e lavagem gástrica).

O fluconazol é extensamente excretado na urina; a diurese forçada poderá aumentar a taxa de eliminação. Uma sessão de hemodiálise de 3 horas diminui os níveis plasmáticos em aproximadamente 50%.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.2 Medicamentos Anti-Infeciosos - Antifúngicos, Código ATC: J02AC01

#### Mecanismo de ação

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

A administração de 50 mg de fluconazol por dia durante 28 dias demonstrou não afetar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteroides em mulheres com potencial para engravidar. A administração de 200 mg a

400 mg de fluconazol por dia não tem efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróis endógenos ou na resposta à estimulação da ACTH em voluntários masculinos saudáveis. Estudos de interação com a antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de 50 mg de fluconazol não afetam o seu metabolismo.

#### Suscetibilidade in vitro

In vitro, o fluconazol exibe uma atividade antifúngica contra espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* demonstra suscetibilidade reduzida ao fluconazol, enquanto a *C. krusei* e a *C. auris* são resistentes ao fluconazol. As CIMs e o valor de corte epidemiológico (ECOFF) do fluconazol para *C. guilliermondii* são mais elevados do que para *C. albicans*.

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

#### Efeitos farmacodinâmicos

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

#### Mecanismo(s) de resistência

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

Em espécies normalmente suscetíveis de *Candida*, o mecanismo de desenvolvimento de resistência mais frequentemente encontrado envolve as enzimas-alvo dos azóis, as quais são responsáveis pela biossíntese do ergosterol. A resistência pode ser causada por mutações, aumento da produção de uma enzima, mecanismos de efluxo de fármacos ou pelo desenvolvimento de vias de compensação.

Há notificações de superinfecções com outras espécies de *Candida* que não a *C. albicans*, que muitas vezes têm inerentemente uma suscetibilidade reduzida (*C. glabrata*) ou resistência ao fluconazol (por ex. *C. krusei*, *C. auris*). Estas infecções podem necessitar de tratamento antifúngico alternativo. Os mecanismos de resistência não foram completamente elucidados em algumas espécies intrinsecamente resistentes (*C. krusei*) ou emergentes (*C. auris*) de *Candida*.

#### Breakpoints (de acordo com EUCAST)

Com base na análise dos dados da relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD), na suscetibilidade in vitro e na resposta clínica, o EUCAST-AFST (Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana – Subcomité de Avaliação de Suscetibilidade Antifúngica) determinou breakpoints para o fluconazol para espécies de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document

(2020) - versão 3; tabelas de breakpoints para a interpretação de CIMs para agentes antifúngicos do EUCAST, versão 10.0, em vigor desde 04-02-2020). Estes foram divididos em breakpoints não relacionados com espécies, que foram determinados principalmente com base nos dados da relação PK/PD e são independentes das distribuições da CIM de espécies específicas, e os breakpoints relacionados com espécies para aquelas espécies mais frequentemente associadas com a infecção humana. Estes breakpoints são indicados na tabela abaixo:

Antifúngico	Breakpoints relacionados com espécies (S≤/R> [mg/l])						Breakpoints não relacionados com espécies A S≤/R> [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 = Suscetível, R = Resistente

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

-- = Teste de suscetibilidade não recomendado visto que a espécie é um alvo fraco para o tratamento com o medicamento.

\*= Toda a C. glabrata está na categoria I. As CIMs contra C. glabrata devem ser interpretadas como "resistente" quando estão acima de 16 mg/l. A categoria "suscetível" ( $\leq 0,001$  mg/l) é apenas para evitar classificar erroneamente estirpes "I" como estirpes "S". I - Suscetível, exposição aumentada: um microrganismo é categorizado como sendo "Suscetível, exposição aumentada" quando existe uma elevada probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao agente é aumentada através do ajuste do regime posológico ou da sua concentração no local da infeção.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do fluconazol são semelhantes após a administração por via intravenosa ou oral. Absorção

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 afetada pela ingestão concomitante de alimentos. No estado de jejum, os picos de concentração plasmática ocorrem entre 0,5 e 1,5 horas após a administração da dose. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Com múltiplas doses de uma toma ao dia atingem-se, por volta do quarto ou quinto dia, níveis do estado de equilíbrio de 90%. A administração de uma dose inicial (no dia 1) dupla da dose diária habitual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado de equilíbrio.

### Distribuição

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

O fluconazol atinge uma boa penetração em todos os fluidos corporais estudados. Os níveis de fluconazol na saliva e expetoração são semelhantes aos níveis plasmáticos. Nos doentes com meningite fúngica, os níveis de fluconazol no líquido cefalorraquidiano (LCR) são aproximadamente 80% dos níveis plasmáticos correspondentes.

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

administração de uma dose semanal de 150 mg, a concentração de fluconazol no estrato córneo no dia 7 era 23,4 µg/g e 7 dias após a segunda dose era ainda de 7,1 µg/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 µg/g nas unhas saudáveis e 1,8 µg/g nas unhas doentes; e o fluconazol era ainda mensurável em amostras de unhas 6 meses após o fim do tratamento.

#### Biotransformação

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

#### Eliminação

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

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

#### Farmacocinética no compromisso renal

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

#### Farmacocinética durante o aleitamento

Um estudo farmacocinético em dez mulheres em aleitamento, que tinham parado temporariamente ou permanentemente de amamentar os seus filhos, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno durante 48 horas no seguimento de uma dose única de 150 mg de fluconazol. O fluconazol foi detetado no leite materno numa concentração média de aproximadamente 98% da do plasma materno. A média da concentração máxima no leite materno foi 2,61 mg/l às 5,2 horas após a dose. A dose diária estimada de fluconazol do leite materno para os lactentes (assumindo um consumo médio de leite de 150 ml/kg/dia) baseada na média da concentração máxima no leite de 0,39 mg/kg/dia, que é aproximadamente 40% da dose neonatal (<2 semanas de idade) ou 13% da dose infantil recomendada para candidíase das mucosas.

#### Farmacocinética em crianças

Os dados farmacocinéticos foram avaliados em 113 doentes pediátricos em 5 estudos; 2 estudos de dose única, 2 estudos de dose-múltipla e 1 estudo em recém-nascidos prematuros. Os dados de um estudo não foram interpretáveis devido a alterações no esquema de formulação ao longo do estudo. Foram disponibilizados dados adicionais a partir de um estudo de uso compassivo.

Após administração de 2-8 mg/kg de fluconazol em crianças com idades entre os 9 meses e os 15 anos, foi encontrado uma AUC de cerca de 38 µg h/ml por cada dose de 1 mg/kg. A semivida média de eliminação do fluconazol no plasma variou entre 15 e 18 horas e o volume de distribuição foi aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Foi registada uma semivida de eliminação do fluconazol no plasma mais elevada de aproximadamente 24 horas, após dose única. Isto é comparável com a semivida de eliminação do fluconazol no plasma após administração única de 3 mg/kg por via

intravenosa em crianças com 11 dias-11 meses de idade. O volume de distribuição neste grupo etário foi de cerca 950 ml/kg.

A experiência com fluconazol em recém-nascidos limita-se a estudos farmacocinéticos em recém-nascidos prematuros. A idade média da primeira dose foi de 24 horas (variação de 9-36 horas) e o peso médio foi de 0,9 kg (grupo de 0,75-1,10 kg) para 12 recém-nascidos prematuros com uma gestação média de cerca de 28 semanas. Sete doentes cumpriram o protocolo; foram administradas um máximo de cinco perfusões intravenosas de 6 mg/kg de fluconazol, em cada 72 horas. A semivida média (horas) foi de 74 (variação de 44-185) no dia 1, diminuindo com o tempo para uma média de 53 (variação de 30-131) no dia 7 e 47 (variação de 27-68) no dia 13. A área sob a curva (micrograma.h/ml) foi 271 (variação de 173-385) no dia 1 e aumentou com uma média de 490 (variação de 292-734) no dia 7, diminuindo para uma média de 360 (variação de 167-566) no dia 13. O volume de distribuição (ml/kg) era 1183 (grupo de 1070-1470) no dia 1 e aumentou, com o tempo, para uma média de 1184 (grupo de 510-2130) no dia 7 e 1328 (grupo de 1040-1680) no dia 13.

#### Farmacocinética nos idosos

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos em estudos não-clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana, indicando pouca relevância para o uso clínico.

#### Carcinogénese

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

#### Mutagénese

Fluconazol, com ou sem ativação metabólica, foi negativo nos testes de mutagenicidade em 4 espécies de *Salmonella typhimurium*, e no sistema L5178Y de linfoma do ratinho. Estudos citogenéticos in vivo (células da medula óssea de murinos, no seguimento da administração oral de fluconazol) e in vitro (linfócitos humanos expostos a 1000 µg/ml de fluconazol) não demonstraram evidência de mutações cromossómicas.

#### Toxicidade reprodutiva

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

Não foram observados efeitos fetais com 5 ou 10 mg/kg; foi observado aumento de variações anatómicas fetais (costelas supranumerárias, dilatação da pélvis renal) e

atrasos na ossificação, com 25 e 50 mg/kg e com doses mais elevadas. Doses entre 80 mg/kg e 320 mg/kg, aumentaram a embrioletalidade em ratos e as anormalidades fetais incluíram costelas onduladas, fenda palatina e ossificação craniofacial anormal. O início do parto foi ligeiramente retardado com a dose de 20 mg/kg por via oral e foram observados distocia e prolongamento do parto em algumas fêmeas que receberam 20 mg/kg e 40 mg/kg por via intravenosa. As alterações no parto traduziram-se por um ligeiro aumento do número de nados-mortos e diminuição da sobrevivência neonatal a estes níveis de dose. Os efeitos no parto são consistentes com a diminuição estrogénica específica das espécies associada à administração de doses elevadas de fluconazol. Tal alteração hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (ver secção 5.1).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio.

Água para preparações injetáveis.

Ácido clorídrico ou hidróxido de sódio para ajuste do pH.

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

Antes da abertura

Frascos LPDE (KabiPac®): 3 anos

Saco de poliolefina (freeflex®): 2 anos

Depois da abertura:

O medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Depois da diluição

A diluição não é necessária antes da administração.

Para o medicamento diluído a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes de utilizar são da responsabilidade do utilizador e não deverão, normalmente, exceder as 24 horas entre 2°C a 8°C.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Saco de poliolefina (freeflex®): Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Frascos LPDE (KabiPac®): Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição ou abertura ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução para perfusão é apresentada em frascos de polietileno de baixa densidade-LPDE (KabiPac®) ou em sacos de poliolefina (freeflex®).

Tamanhos das embalagens

Frascos de 50 ml ou sacos de 50 ml (100 mg de Fluconazol) em caixas de 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 ou 60.

Frascos de 100 ml ou sacos de 100 ml (200 mg de Fluconazol) em caixas de 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50, ou 60.

Frascos de 200 ml ou sacos de 200 ml (400 mg de Fluconazol) em caixas de 1, 10, 20, 25, 30 ou 40.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução deve ser inspecionada visualmente antes de ser utilizada e só as soluções límpidas, sem partículas, devem ser utilizadas. Não utilizar se o frasco/saco estiver danificado.

Fluconazol solução intravenosa para perfusão é compatível com as seguintes soluções para perfusão:

- Solução de dextrose a 20%
- Solução de Ringer
- Solução de Lactato de Ringer
- Cloreto de potássio em solução de dextrose a 5%
- Bicarbonato de sódio a 4,2%
- Solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)

O fluconazol pode 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 com qualquer outro medicamento, antes da sua perfusão.

A solução para perfusão é apenas para utilização única. Depois de utilizar, eliminar o frasco/saco e qualquer solução remanescente.

A diluição deve ser feita em condições assépticas. A solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas ou descoloração, antes da administração. A solução deve apenas ser utilizada se estiver límpida e isenta de partículas visíveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FRESENIUS KABI PHARMA PORTUGAL, Lda.  
Zona Industrial do Lagedo  
3465-157 Santiago de Besteiros

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

5277322	Frasco - 1 unidade(s) - 50 ml
5277330	Frasco - 10 unidade(s) - 50 ml
5277348	Frasco - 20 unidade(s) - 50 ml
5277355	Frasco - 25 unidade(s) - 50 ml
5277363	Frasco - 30 unidade(s) - 50 ml

5277371	Frasco - 40 unidade(s) - 50 ml
5382874	Frasco - 50 unidade(s) - 50 ml
5277405	Frasco - 60 unidade(s) - 50 ml
5277413	Frasco - 1 unidade(s) - 100 ml
5277421	Frasco - 10 unidade(s) - 100 ml
5277439	Frasco - 20 unidade(s) - 100 ml
5277447	Frasco - 25 unidade(s) - 100 ml
5277454	Frasco - 30 unidade(s) - 100 ml
5277462	Frasco - 40 unidade(s) - 100 ml
5277470	Frasco - 60 unidade(s) - 100 ml
5277504	Frasco - 1 unidade(s) - 200 ml
5277512	Frasco - 10 unidade(s) - 200 ml
5277520	Frasco - 20 unidade(s) - 200 ml
5277538	Frasco - 25 unidade(s) - 200 ml
5277546	Frasco - 30 unidade(s) - 200 ml
5277553	Frasco - 40 unidade(s) - 200 ml
5382866	Frasco - 50 unidade(s) - 100 ml
5684618	Saco - 1 unidade(s) - 50 ml
5684626	Saco - 10 unidade(s) - 50 ml
5684634	Saco - 20 unidade(s) - 50 ml
5684642	Saco - 25 unidade(s) - 50 ml
5684659	Saco - 30 unidade(s) - 50 ml
5684667	Saco - 40 unidade(s) - 50 ml
5684675	Saco - 50 unidade(s) - 50 ml
5684709	Saco - 60 unidade(s) - 50 ml
5684717	Saco - 1 unidade(s) - 100 ml
5684725	Saco - 10 unidade(s) - 100 ml
5684733	Saco - 20 unidade(s) - 100 ml
5684741	Saco - 25 unidade(s) - 100 ml
5684758	Saco - 30 unidade(s) - 100 ml
5684766	Saco - 40 unidade(s) - 100 ml
5684774	Saco - 50 unidade(s) - 100 ml
5684808	Saco - 60 unidade(s) - 100 ml
5684816	Saco - 1 unidade(s) - 200 ml
5684824	Saco - 10 unidade(s) - 200 ml
5684832	Saco - 20 unidade(s) - 200 ml
5684840	Saco - 25 unidade(s) - 200 ml
5684857	Saco - 30 unidade(s) - 200 ml
5684865	Saco - 40 unidade(s) - 200 ml



APROVADO EM 24-04-2024 INFARMED
---------------------------------------

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

Data da primeira autorização: 09/03/2010

Data da última renovação: 15/06/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO