

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluconazol Alter 50 mg cápsulas  
Fluconazol Alter 150 mg cápsulas  
Fluconazol Alter 200 mg cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fluconazol Alter 50 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 50 mg de fluconazol.

Fluconazol Alter 150 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 150 mg de fluconazol.

Fluconazol Alter 200 mg cápsulas  
Cada cápsula contém 200 mg de fluconazol.

<Excipiente com efeito conhecido:>  
Fluconazol Alter 50 mg cápsulas:  
Lactose – 30,45 mg.  
Sódio – 0,096 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio).

Fluconazol Alter 150 mg cápsulas:  
Lactose – 91,35 mg.  
Sódio – 0,29 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio).

Fluconazol Alter 200 mg cápsulas:  
Lactose – 121,80 mg.  
Sódio – 0,38 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio).  
<Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.>

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Fluconazol 50 mg cápsulas  
Cápsulas de gelatina nº 3 de cabeça amarela e corpo branco, com pó branco a quase branco.

Fluconazol Alter 150 mg cápsulas

Cápsulas de gelatina nº 1 de cabeça azul e corpo rosa, com pó branco a quase branco.

Fluconazol Alter 200 mg cápsulas

Cápsulas de gelatina nº 0 de cabeça e corpo brancos, com pó branco a quase branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Fluconazol Alter está indicado nas seguintes infecções fúngicas (ver secção 5.1).

Fluconazol Alter 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 a candidíase crónica mucocutânea.
- Candidíase oral crónica atrófica (lesão bucal provocada por prótese dentária) se a higiene dentária ou tratamento tópico são insuficientes.
- Candidíase vaginal, aguda ou recorrente; quando o tratamento local não é apropriado.
- Balanite provocada por *Candida spp* quando o tratamento local não é apropriado.
- Dermatomicoses incluindo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor e candidíase dérmica quando o tratamento sistémico é indicado.
- Tinea unguium (onicomicose) quando não são considerados apropriados outros fármacos.

Fluconazol Alter está indicado nos adultos para a profilaxia de:

- Recidiva da meningite criptocócica em doentes com um risco elevado de recorrência.
- Recidiva da candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infetados com o VIH que estão em alto risco de terem uma recidiva.
- Reduzir a incidência da candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano).
- Profilaxia de candidíases em doentes com neutropenia prolongada (tais como doentes com malignidades hematológicas a fazerem quimioterapia ou doentes a receberem transplante de célula progenitora hematopoética (ver secção 5.1).

Fluconazol Alter está indicado em recém-nascidos de termo, lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes com idades entre os 0 e 17 anos:

O Fluconazol Alter > é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e profilaxia de candidíases em doentes imunocomprometidos. O Fluconazol Alter pode ser utilizado

como tratamento de manutenção para prevenir recidivas de meningite criptocócica em crianças com um elevado risco de recorrências (ver secção 4.4).

A terapêutica pode ser instituída antes de serem conhecidos os resultados das culturas ou de outros estudos laboratoriais, no entanto, uma vez os resultados disponíveis, a terapêutica anti-infeciosa deve ser ajustada em conformidade.

Devem ser tomadas 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 os parâmetros clínicos ou os testes laboratoriais indicarem que a infecção fúngica ativa desapareceu. Um período de tratamento inadequado pode levar à recorrência da infecção ativa.

##### Adultos

Indicação		Posologia	Duração do tratamento
Criptocose	Tratamento da meningite criptocócica	Dose de carga: 400 mg no Dia 1 Dose subsequente: 200 mg a 400 mg por dia	Habitualmente pelo menos 6 a 8 semanas. Nas infecções que põem a vida em risco a dose pode ser aumentada para 800 mg
	Tratamento de manutenção para prevenir a recidiva de meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrências	200 mg por dia	Indefinidamente a uma dose diária de 200 mg
Coccidioidomicose		200 mg a 400 mg por dia	11 meses até 24 meses ou por mais tempo dependendo do doente. 800 mg por dia pode ser considerado em

			certas infecções e particularmente na doença meníngea
Candidíase invasiva		Dose de carga: 800 mg no Dia 1 Dose subsequente: 400 mg por dia	No geral a duração de tratamento recomendada para a candidemia é de 2 semanas após o primeiro resultado negativo da cultura do sangue e resolução dos 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 por dia	7 a 21 dias (até a candidíase orofaríngea estar em remissão). Períodos mais longos podem ser utilizados em doentes com a função imune gravemente comprometida
	Candidíase esofágica	Dose de carga: 200 mg a 400 mg no Dia 1 Dose subsequente: 100 mg a 200 mg por dia	14 a 30 dias (até a candidíase esofágica estar em remissão). Períodos mais longos podem ser utilizados em doentes com a função imune gravemente comprometida
	Candidúria	200 mg a 400 mg por dia	7 a 21 dias. Períodos mais longos podem ser utilizados em doentes com a função imune gravemente comprometida
	Candidíase crónica atrófica	50 mg por dia	14 dias
	Candidíase crónica	50 mg a 100 mg por dia	Até 28 dias. Períodos mais longos

	mucocutânea		dependendo tanto da gravidade da infecção ou compromisso imunitário subjacente e infecção
Prevenção da recidiva da candidíase das mucosas em doentes infetados com VIH e que têm um risco elevado de ter uma recidiva	Candidíase orofaríngea	100 a 200 mg 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 por dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefinido para doentes com supressão imune crónica
Candidíase genital	Candidíase vaginal aguda Balanite por Candida	150 mg	Dose única
	Tratamento e profilaxia de candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano)	150 mg cada 3 dias num total de 3 doses (dia 1, 4 e 7) seguidos de 150 mg uma vez por semana, dose de manutenção	Dose de manutenção: 6 meses
Dermatomicoses	-tinea pedis, -tinea corporis, -tinea cruris, -infeções por Candida	150 mg uma vez por semana ou 50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas, na tinea pedis poderão ser necessárias até 6 semanas
	-tinea versicolor	300 mg a 400 mg uma vez por semana	1 a 3 semanas
		50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas
	-tinea unguium (onicomicose)	150 mg uma vez por semana	O tratamento deve ser continuado até a unha infetada ser substituída (unha não infetada a crescer). O crescimento das unhas das mãos e dos pés normalmente necessita de 3 a 6

			meses e 6 a 12 meses, respetivamente. No entanto, a taxa de crescimento pode variar largamente entre os indivíduos e com a idade. Após um longo tratamento eficaz de infeções crónicas, as unhas ocasionalmente ficam desfiguradas
Profilaxia de infeções por <i>Candida</i> em doentes com uma neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg	O tratamento deve começar vários dias antes do aparecimento antecipado de neutropenia e continuar durante 7 dias após recuperação da neutropenia após a contagem dos neutrófilos subir acima de 1000 células por mm <sup>3</sup>

### Populações especiais

#### Idosos

A dose deve ser ajustada com base na função renal (ver “Compromisso renal”).

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes no tratamento de dose única. Em doentes (incluindo a população pediátrica) com compromisso da função renal que estão a ser tratados com doses múltiplas de fluconazol, uma dose inicial de 50 a 400 mg deve ser dada, 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 da creatinina (ml/min)	% de dose recomendada
>50	100%
≤50 (sem diálise)	50%
Diálise regular	100% após cada diálise

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

#### Compromisso hepático

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

#### População pediátrica

A dose máxima de 400 mg por dia não deve ser ultrapassada na população pediátrica.

Como acontece nas infecções semelhantes nos adultos, a duração do tratamento é baseada na resposta clínica e micológica. O Fluconazol Alter é administrado como uma dose única diária.

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

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

Indicação	Posologia	Recomendação
Candidíase das mucosas	Dose inicial: 6 mg/kg Dose subsequente: 3 mg/kg por dia	A dose inicial pode ser utilizada no primeiro dia de modo a atingir os níveis do estado estacionário mais rapidamente
Candidíase invasiva Meningite criptocócica	Dose: 6 a 12 mg/kg por dia	Depende da gravidade da doença
Tratamento de manutenção para prevenção da meningite criptocócica em crianças com um risco elevado de recidiva.	Dose: 6 mg/kg por dia	Depende da gravidade da doença
Profilaxia de Candida em doentes imunocomprometidos	Dose: 3 a 12 mg/kg por dia	Depende da extensão e 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 prescritor necessitará de avaliar que posologia (adultos ou crianças) é a mais apropriada. Dados clínicos indicam que as crianças têm uma depuração de fluconazol mais elevada que a

observada nos adultos. Uma dose de 100, 200 e 400 mg no adulto corresponde a 3, 6 e 12 mg/kg de dose nas crianças para obter uma exposição sistémica comparável.

Não foi estabelecida a segurança e eficácia na população pediátrica na candidíase genital. Dados de segurança atuais disponíveis para outras indicações terapêuticas pediátricas, estão descritos na secção 4.8. Se o tratamento para a candidíase genital é imperativo nos adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade), a posologia deve ser a mesma que a posologia dos adultos.

#### Recém-nascidos de termo (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 de idades	Posologia	Recomendação
Recém-nascidos de termo (0 aos 14 dias)	A mesma dose em mg/kg dos lactentes, crianças pequenas e crianças, deve ser administrada cada 72 h	Não deve ser ultrapassada a dose máxima de 12 mg/kg cada 72 h
Recém-nascidos de termo (dos 15 aos 27 dias)	A mesma dose em mg/kg dos lactentes, crianças pequenas e crianças, deve ser administrada cada 48 h	Não deve ser ultrapassada a dose máxima de 12 mg/kg cada 48 h

#### Modo de administração

O Fluconazol Alter 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.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras e independentes da ingestão de alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

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

A coadministração de terfenadina está contraindicada em doentes medicados com fluconazol 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 fármacos que prolongam o intervalo QT e que são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 3A4, tais como a cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina e 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 a taxa global de eficácia foi menos de 20 %. Pelo que o Fluconazol não deve ser utilizado na Tinea capitis.

### Cryptococose

É limitada a evidência de eficácia do fluconazol no tratamento da Cryptococose noutros locais (por ex., cryptococose pulmonar e cutânea), 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 paracoccidioidomycosis, lymphocutaneous sporotrichosis e histoplasmosis, o que impede recomendações de dose específicas.

### Candidíase:

Estudos demonstraram uma prevalência aumentada de infecções com espécies de *Candida* que não a *C. albicans*. Estas são, com frequência, inherentemente resistentes (p. ex., *C. krusei* e *C. auris*) ou exibem uma suscetibilidade reduzida ao fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecções 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*.

### Sistema renal

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

### Insuficiência suprarrenal

Sabe-se que o cetoconazol causa insuficiência suprarrenal, e este acontecimento, embora raramente, também pode estar associado ao fluconazol. A insuficiência suprarrenal relacionada com o tratamento concomitante com prednisona está descrita na secção 4.5.

### Sistema hepatobiliar

O Fluconazol Alter deve ser administrado com precaução em doentes com disfunção hepática.

O Fluconazol foi associado a casos raros de toxicidade hepática grave incluindo casos de morte, principalmente em doentes com situações clínicas subjacentes graves. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não foi observada relação evidente com a dose diária total, duração do tratamento, género ou idade do doente. A hepatotoxicidade do fluconazol é habitualmente reversível com a interrupção do tratamento.

Os doentes que apresentem testes de função hepática alterados durante o tratamento com fluconazol têm de ser rigorosamente monitorizados no sentido de pesquisar o desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O doente deve ser informado dos sintomas sugestivos de efeitos hepáticos graves (astenia significativa, anorexia, náuseas persistentes, emese 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 rápida da corrente tardia do potássio (IKr). O prolongamento do intervalo QT provocado por outros medicamentos (como a 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 torsades de pointes em doentes a receber tratamento com Fluconazol Alter. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos fatores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações eletrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição. Os doentes com hipocalémia e insuficiência cardíaca avançada têm um risco aumentado para a ocorrência de arritmias ventriculares e torsades de pointes potencialmente fatais.

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

#### Hipersensibilidade

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

#### Citocromo P450

O fluconazol é um potente inibidor do CYP2C9 e um inibidor moderado do CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor do CYP2C19. Os doentes tratados com Fluconazol Alter concomitantemente com outros fármacos com uma estreita janela terapêutica e 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 deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

#### Reações dermatológicas

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

#### Excipientes

As cápsulas contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

As cápsulas contém sódio (sob a forma de laurilsulfato de sódio). Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por mg ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

É contraindicada a utilização concomitante com os seguintes fármacos:

Cisaprida: Têm sido notificados acontecimentos cardíacos incluindo torsades de pointes em doentes a quem o fluconazol e a cisaprida foram coadministrados. Um estudo controlado demonstrou 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 contraindicado o tratamento concomitante com fluconazol e cisaprida (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 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 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 e astemizol pode diminuir a depuração do astemizol, resultando no aumento das concentrações plasmáticas deste fármaco que, pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de torsade 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 e 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 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 a 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 torsade 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, torsade 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 fármacos:

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, torsade de pointes) e consequentemente o de morte cardíaca súbita. Esta associação deve ser evitada (ver secção 4.4).

Utilização concomitante que deve ser feita com precaução:

Amiodarona: A administração concomitante do fluconazol com a amiodarona pode aumentar o prolongamento do intervalo QT. É necessária precaução se a utilização concomitante do fluconazol e amiodarona for necessária, especialmente com doses elevadas de fluconazol (800 mg).

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

O efeito de outros fármacos no fluconazol

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

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

Hidroclorotiazida: num estudo de interação farmacocinética, a coadministração de doses múltiplas de hidroclorotiazida em voluntários saudáveis em tratamento com fluconazol aumentou a concentração plasmática do fluconazol em 40%. Um efeito desta magnitude não deverá implicar uma alteração regime posológico de fluconazol nos indivíduos que estão a ser tratados concomitantemente com diuréticos.

#### O efeito de fluconazol noutros fármacos

O fluconazol é um potente inibidor do citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 e um inibidor moderado do CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. Adicionalmente às interações observadas/documentadas abaixo indicadas, existe um risco de aumento da concentração plasmática de outros compostos metabolizados pelo CYP2C9 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 sua longa semivida (ver secção 4.3).

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 microgramas/kg) em voluntários saudáveis a AUC10 duplicou, provavelmente através da inibição do CYP3A4. Pode 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 infecção sistémica por *C. albicans*, nenhuma interação na infecção intracraniana com *Cryptococcus neoformans*, e antagonismo dos dois fármacos na infecção sistémica com *Aspergillus fumigatus*. Desconhece-se a significância clínica dos resultados obtidos nestes estudos.

Anticoagulantes: Na experiência de pós-comercialização, e tal como acontece com outros antifúngicos azólicos foram notificados 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. 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 cumarínico concomitantemente com fluconazol o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorizado. Pode ser necessário ajuste de dose da varfarina.

Benzodiazepinas (curta duração de ação), ou seja, midazolam, triazolam: Após a administração de midazolam por via oral a doentes medicados com fluconazol ocorreram aumentos significativos das concentrações de midazolam e dos efeitos psicomotores. A administração concomitante de fluconazol 200 mg e midazolam 7,5 mg por via oral aumentou a AUC e a semivida do midazolam em 3,7 e 2,2 vezes, respectivamente. 200 mg de fluconazol por dia concomitantemente com 0,25 mg de triazolam por via oral aumentaram a AUC e a semivida do triazolam em 4,4 e 2,3 vezes, respectivamente. 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, amlodipina, verapamilo e felodipina) são metabolizados pelo CYP3A4. O fluconazol tem o potencial para aumentar a exposição sistémica dos antagonistas dos canais do cálcio. Recomenda-se uma monitorização frequente dos acontecimentos adversos.

Celecoxib: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (200 mg diários) e celecoxib (200 mg), a Cmax 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.

Ciclofosfamida: A terapêutica concomitante de ciclofosfamida e fluconazol resulta num aumento da bilirrubina sérica e 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 têm de 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 quando o fluconazol é coadministrado com os inibidores da HMG-CoA reductase metabolizados pelo CYP3A4, tais como a atorvastatina e simvastatina, ou pelo CYP2C9, tais como a fluvastatina. 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 diagnosticado ou houver suspeita de miopatia/rabdomiólise.

Imunossupressores (ou seja, 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 diários e ciclosporina (2,7 mg/kg/dia) houve um aumento de 1,8 vezes da AUC da ciclosporina. Pode ser utilizada esta associação, reduzindo a dose de ciclosporina em função da sua concentração.

Everolímus: Apesar de não estar 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 provavelmente por inibição do seu metabolismo através do CYP3A4 e glicoproteína P. Esta combinação 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. Deve ser reduzida a dose de tacrolímus administrado oralmente em função da sua concentração.

Losartan: O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito ativo (E-3174), responsável por grande parte do antagonismo do receptor da angiotensina II 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 esteroides (AINEs): A Cmax e AUC do flurbiprofeno aumentaram em 23% e 81%, respectivamente, quando coadministrado com o fluconazol comparativamente à administração isolada de flurbiprofeno. Analogamente, a Cmax e AUC do isómero farmacologicamente ativo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram 15% e

82%, respetivamente, quando o fluconazol foi coadministrado 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 deteção de acontecimentos adversos e toxicidade relacionadas 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 AUC24 da fenitoína em 75% e Cmin em 128%. Com a coadministração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

Prednisona: Foi notificado um caso de um doente recetor de um transplante hepático tratado com prednisona que desenvolveu insuficiência aguda da suprarrenal quando foi interrompido um tratamento de três meses com fluconazol. A descontinuação do fluconazol provocou provavelmente o aumento da atividade 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 suprarrenais 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 notificados casos de uveíte em doentes a quem o fluconazol e a rifabutina foram coadministrados. Na terapêutica combinada, deve-se ter em consideração os sintomas de toxicidade por rifabutina.

Saquinavir: O fluconazol aumenta a AUC e Cmax do saquinavir em aproximadamente 50% e 55%, respetivamente, devido à inibição do metabolismo hepático do saquinavir pelo CYP3A4 e inibição da glicoproteína P. Não foi estudada a interação 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 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 dose da sulfonilureia durante a coadministração.

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. O tratamento deve ser modificado se surgirem sinais de toxicidade.

Alcaloides da vinca: Apesar de não estudo, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcaloides da vinca (por ex. vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, que é possível 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 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 h durante 1 dia, depois 200 mg de 12 em 12 h durante 2,5 dias) e fluconazol por via oral (400 mg no dia 1, depois 200 mg cada 24 h) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultaram num aumento na Cmax e AUC do voriconazol numa média de 57 % (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC 90%: 40%, 128%), respetivamente. Não foi estabelecida a dose reduzida e/ou frequência do voriconazol e fluconazol que eliminem 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 Cmax e AUC da zidovudina em 84% e 74%, respetivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semivida 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 reações adversas com a 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.

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 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 contraceptivos orais combinados.

Ivacaftor: a coadministração com ivacaftor, um regulador da condutibilidade da transmembrana da fibrose cística (CFTR) potenciador, aumenta a exposição do ivacaftor em 3 vezes e a exposição do hidroximetil-ivacaftor (M1) em 1,9 vezes. A redução da dose do ivacaftor para 150 mg uma vez por dia é recomendada para doentes a tomar concomitantemente inibidores moderados da CYP3A, tais como o fluconazol e a eritromicina.

#### 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 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 revelaram 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 musculosqueléticas, correspondendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1.000 mulheres tratadas com doses cumulativas  $\leq$  450 mg comparativamente a mulheres tratadas com azóis tópicos e a aproximadamente 4 casos adicionais por 1.000 mulheres tratadas com doses cumulativas superiores a 450 mg. O risco relativo ajustado foi de 1,29 (IC de 95%: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral e de 1,98 (IC de 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 radioumral. Uma relação causal entre o uso de fluconazol e estes defeitos congénitos é incerta.

Em doses normais e no tratamento de curta duração, o fluconazol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

O fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamento prolongado não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto em casos de infecções potencialmente fatais.

#### **Amamentação**

O fluconazol passa para o leite materno e alcança concentrações mais baixas que as concentrações plasmáticas. A amamentação pode ser mantida após utilização única de uma dose padrão de 200 mg de fluconazol ou menos. A amamentação não é recomendada após utilização repetida ou após uma dose elevada de fluconazol.

#### **Fertilidade**

O 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 do fluconazol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser advertidos sobre um potencial para vertigens ou convulsões (ver secção 4.8) enquanto tomam o Fluconazol Alter e devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se alguns destes sintomas ocorrer.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com flucanazol 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	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhe
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	
Doenças do sistema imunitário			Anafilaxia	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalêmia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia, sonolência		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Convulsões, parestesia, tonturas, alterações do paladar	Tremores	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem		
Cardiopatias			Torsade 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), bilirrubina aumentada (ver secção 4.4)	Falêncnia hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), alteração hepatocelular (ver secção 4.4)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea (ver secção 4.4)	Erupção medicamentosa* (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido,	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de Stevens-Johnson (ver secção 4.4),	Reação medicame eosinofili sistémicos

		sudorese aumentada	exantema-pustuloso agudo generalizado (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, mal-estar geral, astenia, febre		

\* incluindo erupção medicamentosa fixa

#### População pediátrica

O padrão e a incidência de reações adversas e alterações laboratoriais registados durante os ensaios clínicos em pediatria, excluindo a indicação candidíase genital, 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.:

**INFARMED, I.P.**

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

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

#### 4.9 Sobredosagem

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

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

O fluconazol é extensamente eliminado pela urina; a diurese forçada poderá aumentar 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-infeciosos. Antifúngicos.

Código ATC: J02A C01

#### Mecanismo de ação

O fluconazol é um antifúngico triazólico. O seu mecanismo de ação primário é a inibição do citocromo P-450 fúngico mediada pela 14 alfa-lanosterol demetilase, um passo essencial na biossíntese do ergosterol fúngico. A acumulação de esteróis 14 alfa-metil está relacionada com a subsequente perda de ergosterol da 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.

Doses de fluconazol 50 mg por dia durante 28 dias não demonstraram afetar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteroides em mulheres com potencial para engravidar. Fluconazol 200 a 400 mg 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 fluconazol 50 mg não afetam o seu metabolismo.

#### Suscetibilidade in vitro

In vitro, o fluconazol exibe uma atividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* suscetibilidade reduzida ao fluconazol, enquanto a *C. krusei* e a *C. auris* são resistentes ao fluconazol.

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

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

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 1:1 quase linear entre a AUC e a dose de fluconazol. Há também uma relação direta embora imperfeita entre a AUC ou 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.

#### Mecanismos de resistência

A *Candida* spp. desenvolveu um número de mecanismos de resistência aos agentes azólicos antifúngicos. 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.

Há notificações de superinfecções com espécies de *Candida* exceto a *C. albicans*, que muitas vezes têm inherentemente uma suscetibilidade reduzida (*C. glabrata*) ou resistência ao fluconazol (p. ex., *C. krusei*, *C. auris*). Tais infecções podem necessitar de tratamento antifúngico alternativo.

#### Breakpoints (de acordo com o 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 (2007) - version 2).

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>)					Breakpoints não relacionados com espécies A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Suscetível, R = Resistente

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

-- = Teste de suscetibilidade não recomendado visto que as espécies são um alvo fraco para o tratamento com o medicamento.

IE = Não há evidência suficiente de que a espécie em questão é um bom alvo para o tratamento com o medicamento.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do fluconazol são semelhantes após administração 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 plasmáticos ocorrem entre 0,5 e 1,5 horas após a administração. 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 estacionário 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 estacionário.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente aproxima-se do da água corporal 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 cefalorraquidiano 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 por dia, deu origem a concentrações de 73 microgramas/g de fármaco após 12 dias e ainda de 5,8 microgramas/g, 7 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 micrograms/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 nas unhas saudáveis e doentes, respetivamente. 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 excretado numa forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor seletivo das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19.

### Eliminação

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

A prolongada semivida de eliminação plasmática proporciona a terapêutica 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.

### Farmacocinética no compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal grave ( $\text{TFG} < 20 \text{ ml/min}$ ) a semivida aumentou de 30 para 98 h. Consequentemente, é necessária uma redução da dose. O fluconazol é removido por hemodiálise e numa menor extensão por diálise peritoneal. Após 3 h da sessão de hemodiálise, cerca de 50% do fluconazol é eliminado do sangue.

### Farmacocinética em pediatria

Foram avaliados dados farmacocinéticos de 113 doentes pediátricos de 5 estudos; 2 estudos de dose única, 2 estudos de dose múltipla, e um estudo em recém-nascidos prematuros. Dados de um estudo não foram interpretáveis devido a alterações na formulação durante o decorrer do estudo. Dados adicionais foram disponibilizados a partir de um estudo de uso compassivo.

Após a administração de 2-8 mg/kg de fluconazol a crianças com idades entre os 9 meses e 15 anos, uma AUC de cerca de 38 microgramas.h/ml foi estabelecida por 1 mg/kg de unidades de dose. A semivida plasmática de eliminação média do fluconazol varia entre 15 a 18 h e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Um tempo de semivida plasmático de eliminação mais elevado de aproximadamente 24 horas foi alcançado após uma dose única. Isto é comparável com a semivida plasmática de eliminação do fluconazol após a administração única de 3 mg/kg por via intravenosa a crianças com idades entre 11 dias e 11 meses. O volume de distribuição neste grupo de idades foi cerca de 950 ml/kg.

A experiência com fluconazol nos recém-nascidos é limitada a estudos farmacocinéticos em recém-nascidos prematuros. A idade média à qual foi administrada a primeira dose foi 24 h (intervalo 9-36 h) e o peso médio à nascença foi 0,9 kg (intervalo 0,75-1,10 kg) para 12 recém-nascidos pré-termo com uma gestação média de 28 semanas. 7 dos doentes completaram o protocolo; foi administrado, por via intravenosa um máximo de 5 perfusões de 6 mg/kg de fluconazol, a cada 72 h. O tempo médio de semivida (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 (microgramas.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 Cmax foi 1,54 microgramas/ml e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi 76,4 + 20,3 microgramas.h/ml, e a semivida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A coadministração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a Cmax. Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperado inalterado 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.

#### 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

O fluconazol, com ou sem ativação metabólica, foi negativo nos testes para a mutagenecidade em 4 estirpes de *Salmonela typhimurium*, e no sistema L5178Y do linfoma do rato. Estudos citogenéticos in vivo (células da medula óssea de origem murina, após administração oral de fluconazol) e in vitro (linfócitos de origem humana expostos a fluconazol a 1000 microgramas/ml) não demonstraram evidência de mutações cromossómicas

#### Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afetou a fertilidade nos ratos macho ou 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; 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 e 320 mg/kg, aumentaram a embriofetalidade 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 do parto traduziram-se por um ligeiro aumento do número de nados-mortos e diminuição da sobrevida 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

Cápsulas:

Lactose mono-hidratada,  
Celulose microcristalina,  
Amido pré-gelificado,  
Amido de milho,  
Laurilsulfato de sódio,  
Estearato de magnésio.

Revestimento

50 mg:  
Gelatina,  
Dióxido de titânio (E171),  
Amarelo de quinoleína (E104).

150 mg:  
Gelatina,  
Dióxido de titânio (E171),  
Indigotina (E132),  
Eritrosina (E127).

200 mg:  
Gelatina  
Dióxido de titânio (E171).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

APROVADO EM  
06-06-2024  
INFARMED

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas de Fluconazol Alter são acondicionadas em blister de PVC e alumínio.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

Embalagens de 7 cápsulas doseadas a 50 mg de fluconazol.

Embalagens de 1 e 2 cápsulas doseadas a 150 mg de fluconazol.

Embalagens de 7 e 14 cápsulas doseadas a 200 mg de fluconazol.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alter, S.A.

Estrada Marco do Grilo - Zemouto  
2830 Coina

Portugal

Tel:212109430

Fax: 212109431

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

Fluconazol Alter, 50 mg, cápsulas

Registo n.º 2845998: 7 cápsulas, 50 mg, blister de PVC/Alumínio

Fluconazol Alter, 150 mg, cápsulas

Registo n.º 2846095: 1 cápsula, 150 mg, blister de PVC/Alumínio

Registo n.º 2846194: 2 cápsulas, 150 mg, blister de PVC/Alumínio

APROVADO EM 06-06-2024 INFARMED
---------------------------------------

Fluconazol Alter, 200 mg, cápsulas

Registo n.º 4977096: 7 cápsulas, 200 mg, blister de PVC/Alumínio

Registo n.º 4977195: 14 cápsulas, 200 mg, blister de PVC/Alumínio

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

Fluconazol Alter, 50 mg e 150 mg, cápsulas

Data da primeira autorização: 30 dezembro 1998.

Data da última renovação: 18 setembro 2015

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site do INFARMED.