

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA:

ESTE RCM FOI O ANEXADO À DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA À SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

O TEXTO NÃO É REVISTO OU ACTUALIZADO PELA EMEA E POR ISSO NÃO REPRESENTA NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fluconazol Tiefenbacher 50 mg cápsulas duras
Fluconazol Tiefenbacher 100 mg cápsulas duras
Fluconazol Tiefenbacher 150 mg cápsulas duras
Fluconazol Tiefenbacher 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg de fluconazol.
Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas duras

Fluconazol 50 mg cápsula azul clara e branca, tamanho '4'
Fluconazol 100 mg cápsula azul escura e branca, tamanho '2'
Fluconazol 150 mg cápsula azul clara e azul clara, tamanho '1'
Fluconazol 200 mg cápsula roxa e branca, tamanho '0'

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Candidíase vaginal aguda e recorrente sempre que a terapêutica sistémica for considerada adequada.

Infecções cutâneas fúngicas causadas por *Tinea corporis/Tinea cruris*/dermatófitos identificados por microscopia directa e/ou por cultura positiva e onde deva ser considerada a terapêutica sistémica.

Candidíase das mucosas. Inclui as candidíases orofaríngeas, esofágicas, mucocutâneas e broncopulmonares não invasivas, bem como a candidúria em doentes com função imunológica comprometida.

Candidíase sistémica (candidemia, candidíase profunda disseminada, peritonite) em doentes não neutropénicos.

Prevenção de infecções de localização profunda por *Candida* (particularmente por *Candida albicans*) associadas a transplantes de medula óssea.

Meningite criptocócica aguda do adulto. É possível tratar hospedeiros normais e doentes com SIDA, transplantados de órgãos ou com outras causas de imunossupressão.

É possível utilizar o fluconazol como terapêutica de manutenção para prevenir a recorrência de patologia criptocócica em doentes com SIDA.

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antifúngicos. Nem todas as indicações são aplicáveis a doentes pediátricos; consulte os pormenores em 4.2 Posologia e modo de administração.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose diária depende do tipo e da gravidade da infecção fúngica. O tratamento de infecções que necessitam de doses múltiplas deve prosseguir até os parâmetros clínicos ou os resultados laboratoriais demonstrarem declínio da infecção fúngica activa. Um período de tratamento insuficiente pode conduzir à recorrência da infecção activa.

Dependendo da gravidade da doença e do estado clínico do doente, pode ser necessária administração intravenosa. Não é necessário alterar a dose diária do fluconazol quando a via de administração é mudada de intravenosa para oral.

Adultos:

- Candidíase vaginal: 150 mg em dose única.

- *Tinea corporis*, *Tinea cruris*: 50 mg uma vez por dia ou 150 mg uma vez por semana durante 2-4 semanas.

Não foram estudados os efeitos desta posologia em crianças.

- Candidíase das membranas mucosas:

Candidíase orofaríngea: Posologia diária normal: 50 mg durante 7-14 dias. A duração do tratamento depende da resposta clínica.

Candidíase esofágica mucocutânea, candidíase broncopulmonar não invasiva e candidúria: A dose normal é de 50 mg por dia durante 14-30 dias.

A dose pode ser aumentada até 100 mg em casos graves e, particularmente, recorrentes.

Candidíase sistémica:

De um modo geral administra-se uma dose de carga de 400 mg no Dia 1, seguida de 200 mg diários. A posologia pode ser aumentada para 400 mg uma vez por dia. A duração do tratamento depende da resposta clínica, mas pode frequentemente ir até várias semanas.

- Prevenção de infecções por *Candida* em doentes neutropénicos:

400 mg uma vez por dia. A profilaxia com fluconazol deve ser iniciada antes do aparecimento da neutropenia esperada. O tratamento deve prosseguir durante 7 dias após a contagem de neutrófilos ter aumentado para mais de $1 \times 10^9/l$.

Meningite criptocócica em doentes imunossuprimidos: Nas infecções por meningite criptocócica, a dose habitual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200-400 mg uma vez por dia. A duração do tratamento das infecções criptocócicas depende da resposta clínica, mas não é, normalmente, inferior a 6-8 semanas no que se refere à meningite criptocócica.

Na prevenção da recidiva de meningite criptocócica em doentes com SIDA, o fluconazol pode ser administrado em doses diárias de 100 – 200 mg.

A duração do tratamento de manutenção em doentes com SIDA deve ser cuidadosamente justificada, tendo em conta o risco aumentado de resistência ao fluconazol.

Utilização pediátrica:

As cápsulas são obviamente inadequadas para crianças com idades inferiores a 5-6 anos, incapazes de tomar medicamentos por via oral.

Tal como com outras infecções semelhantes em adultos, a duração do tratamento depende da resposta clínica e micológica. Em crianças não deve ser excedida a dose diária máxima de 400 mg. O fluconazol é administrado diariamente, em dose única.

Fluconazol Tiefenbacher não deve ser utilizado em crianças nem em adolescentes com idades inferiores a 16 anos, excepto no caso de inexistência de alternativa terapêutica, pois não foram suficientemente demonstradas a eficácia e a segurança.

- Candidíase das membranas mucosas: a posologia recomendada de fluconazol é de 3 mg/kg. No primeiro dia pode ser utilizada uma dose de carga de 6 mg/kg, para se atingirem os níveis plasmáticos em estado estacionário mais rapidamente.
- Infecção por candidíase sistêmica: a dose recomendada é de 6-12 mg/kg por dia, dependendo da gravidade da infecção.
- Prevenção de infecções por Candida em crianças neutropênicas: 3-12 mg/kg diários, dependendo da extensão e da duração da neutropenia (ver posologia para adultos).

Idosos:

Normalmente, pode administrar-se a posologia normal aos doentes sem insuficiência renal. Indica-se a seguir a posologia para doentes com insuficiência da função renal (depuração da creatinina <50 ml/min).

Doentes (adultos e pediátricos) com insuficiência renal:

O fluconazol é sobretudo excretado inalterado na urina. Não é necessária alteração do tratamento com dose única. Nos doentes com diminuição da função renal é administrado inicialmente um tratamento com doses múltiplas de 50-400 mg, seguindo-se uma dose diária (consoante a indicação terapêutica) baseada no quadro abaixo:

Depuração da creatinina (ml/min)	Percentagem da dose recomendada
> 50	100%
11-50 (sem diálise)	50%
Diálise normal	100% após cada diálise

Modo de Administração

Via oral, as cápsulas devem ser ingeridas inteiras, independentemente da ingestão de alimentos.

4.3 Contra-indicações

O fluconazol não deve ser utilizado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao fluconazol, a outros derivados azóis ou a qualquer dos excipientes.

O fluconazol não deve ser administrado concomitantemente com fármacos que prolonguem o intervalo QT ou que sejam metabolizados pelo sistema CYP3A4, tais como o cisaprida, o astemizol, a terfenadina, a pimizida e a quinidina.

(ver também a secção 4.5, Interações medicamentosas e outras formas de interacção“).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em casos raros, foi comunicada toxicidade hepática grave, incluindo morte, sobretudo em doentes com doenças subjacentes graves. Não foi observada relação evidente entre a hepatotoxicidade e a dose diária total de fluconazol, a duração da terapêutica, o sexo ou a idade do doente. Os doentes que desenvolvem valores anormais das provas da função hepática ou aumentos significativos de níveis anormais no início devem ser atentamente monitorizados. Os benefícios do tratamento devem ser avaliados em relação aos riscos de desenvolvimento de lesões hepáticas graves, se a terapêutica for prosseguida em doentes cujos valores enzimáticos hepáticos subam durante o tratamento com fluconazol. Na maior parte dos casos, a toxicidade hepática foi reversível com a interrupção do tratamento.

Alguns azóis têm sido associados ao prolongamento do intervalo QT. Têm sido verificados casos raros de *torsade de pointes* durante o tratamento com fluconazol. Apesar da associação do fluconazol ao prolongamento do intervalo QT não ter sido formalmente demonstrada, o fluconazol deve ser utilizado com precaução em doentes com condições potencialmente pró-arritmogénicas, tais como:

- Prolongamento QT congénito ou adquirido, comprovado
- Cardiomiopatia, particularmente em caso de presença de insuficiência cardíaca
- Bradicardia sinusal

- Arritmias sintomáticas existentes
- Medicação concomitante não metabolizada pelo sistema do CYP3A4 mas conhecida como prolongando o intervalo QT (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

As perturbações electrolíticas, tais como hipocaliemia, hipomagnesiemia e hipocalcemia devem ser corrigidos antes do início do tratamento com fluconazol.

Demonstrou-se que a halofantrina prolonga o QT_c na dose terapêutica recomendada e que é um substrato do CYP3A4. A utilização concomitante de fluconazol e de halofantrina não é recomendada.

Em casos raros, os doentes desenvolveram reacções cutâneas exfoliativas, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, durante o tratamento com fluconazol. Os doentes com SIDA revelam maior tendência para desenvolverem reacções cutâneas graves a muitos medicamentos. Em caso de desenvolvimento de exantema num doente em tratamento da infecção fúngica superficial que seja atribuível ao fluconazol, a terapêutica com este agente deve ser interrompida. Se os doentes com infecções fúngicas invasivas/sistémicas desenvolverem exantemas, devem ser atentamente monitorizados e a terapêutica com fluconazol interrompida em caso de desenvolvimento de lesões vesiculares ou de eritema multiforme.

Em casos raros foram notificadas reacções anafiláticas (ver Efeitos indesejáveis).

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

A dose de fluconazol deve ser reduzida quando a depuração da creatinina for inferior a 50 ml/min (ver 4.2 Posologia e modo de administração).

Nas mulheres em idade fértil, devem ser consideradas medidas contraceptivas adequadas no caso de estar indicado um tratamento prolongado (ver secção 4.6. Gravidez e aleitamento).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As associações seguintes estão contra-indicadas:

Cisaprida (substrato do CYP3A4): Foram notificadas reacções cardíacas, incluindo *torsades de pointes*, em doentes a receber fluconazol e cisapride concomitantemente. O tratamento concomitante com fluconazol e cisapride está contra-indicado.

Terfenadina (com doses de 400 mg de fluconazol e superiores; substrato CYP3A4): Dada a ocorrência de arritmias cardíacas graves devidas ao prolongamento do intervalo QT_c, foram realizados estudos de interacção em doentes submetidos a tratamento com outros azóis concomitantemente com a terfenadina. Um estudo com 200 mg diários de fluconazol não demonstrou qualquer prolongamento do intervalo QT_c. Outro estudo com 400 mg e 800 mg diários de fluconazol demonstrou que 400 mg ou mais de fluconazol diariamente aumentam significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina, caso os dois medicamentos sejam administrados concomitantemente. O tratamento concomitante com terfenadina e doses de 400 mg ou superiores de fluconazol está contra-indicado. Em doses inferiores a 400 mg de fluconazol, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado.

Astemizol (substrato CYP3A4): As sobredosagens de astemizol conduziram a intervalos prolongados do QT e a arritmias ventriculares graves, *torsades de pointes* e paragem cardíaca. O tratamento concomitante com fluconazol e astemizol está contra-indicado, devido aos potenciais efeitos cardíacos graves ou mesmo fatais.

Medicamentos que afectam o metabolismo do fluconazol:

Hidroclorotiazida: Num estudo de interacção farmacocinética com voluntários saudáveis medicados concomitantemente com fluconazol e doses múltiplas de hidroclorotiazida, as concentrações plasmáticas de fluconazol aumentaram em 40%. Um efeito desta magnitude não deve acarretar

qualquer alteração da posologia do fluconazol em doentes tratados concomitantemente com diuréticos, apesar do médico dever ser cuidadoso a este respeito.

Rifampicina (indutor do CYP450): A administração concomitante de fluconazol e de rifampicina resultou numa redução de 25% da AUC e numa redução da semivida do fluconazol em 20%. Deve ser considerado o aumento da posologia em doentes que recebam concomitantemente fluconazol e rifampicina.

Efeitos do fluconazol sobre o metabolismo de outros medicamentos:

O fluconazol é um poderoso inibidor da isoenzima 2C9 do citocromo P450 (CYP), e um inibidor moderado do CYP3A4. Para além das interações enumeradas/ abaixo documentadas, existe o risco de aumento das concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados pelos sistemas do CYP2C9 ou do CYP3A4 (por exemplo alcalóides ergóticos ou quinidina) quando são co-administrados com o fluconazol. Por conseguinte, são sempre necessárias precauções quando forem utilizadas estas associações, devendo os doentes ser cuidadosamente monitorizados. O efeito enzimático inibidor do fluconazol pode persistir durante 4-5 dias após o final do tratamento com fluconazol devido à sua prolongada semivida.

Alfentanil (substrato do CYP3A4): A administração concomitante de 400 mg de fluconazol e de 20 µg/kg de alfentanil intravenoso a voluntários saudáveis fez aumentar a AUC₁₀ do alfentanil aproximadamente 2 vezes e diminuir a depuração em 55%, provavelmente por inibição do CYP3A4. Pode ser necessário ajustamento posológico durante a utilização destas associações.

Amitriptilina: Vários relatórios de casos descreveram o desenvolvimento de concentrações aumentadas de amitriptilina e sinais de toxicidade tricíclica quando a amitriptilina foi utilizada em associação com o fluconazol. Foi notificado que a co-administração de fluconazol e de nortriptilina, o metabolito activo da amitriptilina, resultou em níveis elevados de nortriptilina. Tendo em conta o risco de toxicidade da amitriptilina, deve considerar-se a monitorização dos níveis de amitriptilina, bem como o ajustamento posológico sempre que necessário.

Anticoagulantes (substrato do CYP2C9): Demonstrou-se que a ingestão concomitante de fluconazol durante o tratamento com varfarina duplica o tempo de protrombina. Isto deve-se, provavelmente, à inibição do metabolismo da varfarina pelo sistema do CYP2C9. O tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorizado em doentes submetidos a tratamento simultâneo com derivados da cumarina.

Benzodiazepinas (substrato do CYP3A4): A administração oral concomitante de 400 mg de fluconazol e de 7,5 mg de midazolam fez aumentar a AUC e a semivida do midazolam, respectivamente, em 3,7 e 2,2 vezes. A administração concomitante de 100 mg de fluconazol diários e de 0,25 mg de triazolam oral aumentou a AUC e prolongou a semivida do triazolam, respectivamente, em 2,5 e 1,8 vezes. Foram observados efeitos potenciados e prolongados do triazolam durante o tratamento concomitante com fluconazol. No caso de ser necessário tratar um doente concomitantemente com uma benzodiazepina e com fluconazol, deve considerar-se uma redução da dose de benzodiazepina e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado.

Antagonistas do canal do cálcio (substratos do CYP3A4): Alguns antagonistas diidropiridínicos do canal do cálcio, incluindo nifedipina, isradipina, nicardipina, amlodipina e felodipina, são metabolizados pelo CYP3A4. Os relatórios constantes da literatura têm documentado edemas periféricos substanciais e/ou elevação das concentrações séricas de antagonistas do cálcio durante a utilização concomitante de itraconazol e de felodipina, isradipina ou nifedipina. É possível que também ocorra interação com o fluconazol.

Celecoxib (substrato do CYP2C9): Num estudo clínico, o tratamento concomitante com 200 mg diários de fluconazol e 200 mg de celecoxib resultou num aumento da C_{max} e da AUC do celecoxib de, respectivamente, 68% e 134%. Considera-se que a interacção se deva à inibição do metabolismo do citocromo P450 2C9 do celecoxib. Recomenda-se a redução para metade da dose de celecoxib em doentes tratados simultaneamente com fluconazol.

Ciclosporina (substrato do CYP 3A4): Foram demonstradas interações clinicamente significativas do fluconazol com a ciclosporina em doses de 200 mg e superiores. Num estudo de farmacocinética com doentes transplantados renais a receberem 200 mg diários de fluconazol e 2,7 mg/kg/dia de ciclosporina, verificou-se um aumento de 1,8 da AUC da ciclosporina, com diminuição em 55% da depuração. Nos doentes submetidos a tratamento com fluconazol, recomenda-se o controlo das concentrações plasmáticas de ciclosporina.

Didanosina: A co-administração de didanosina e de fluconazol parece ser segura, tendo pouco efeito sobre a farmacocinética ou eficácia da didanosina. É, no entanto, importante monitorizar a resposta ao fluconazol. Pode ser útil administrar o fluconazol alguns dias antes da administração de didanosina.

Halofantrina (substrato do CYP3A4): Os fármacos inibidores do CYP3A4 conduzem à inibição do metabolismo da halofantrina.

Inibidores da HMG-CoA redutase (substratos do CYP2C9 ou do CYP3A4): O risco de miopatia é aumentado quando o fluconazol é administrado simultaneamente com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados através do CYP3A4, tais como a atorvastatina e simvastatina, ou através do CYP2C9, tais como a fluvastatina. Como resultado da interação entre a fluvastatina e o fluconazol, é possível a ocorrência de elevações individuais de até 200% na área sob a curva de concentração (AUC) da fluvastatina. Recomenda-se precaução no caso de ser necessária a administração concomitante de fluconazol e de inibidores da HMG-CoA redutase. Esta associação pode exigir redução posológica dos inibidores da HMG-CoA redutase. Os doentes devem ser monitorizados para detectar sinais e sintomas de miopatia ou de rabdomiólise, bem como níveis da creatina cinase (CK). A terapêutica com HMG-CoA deve ser interrompida se os níveis de CK apresentarem aumento acentuado, ou no caso de diagnóstico ou suspeita de miopatia ou de rabdomiólise.

Losartan (substrato CYP2C9): O fluconazol inibe a conversão do losartan no seu metabolito activo (E-3174), responsável por grande parte do antagonismo do receptor II da angiotensina que ocorre com a terapêutica com losartan. O tratamento concomitante com fluconazol pode conduzir a elevação das concentrações de losartan e diminuição das concentrações do metabolito activo. Recomenda-se que os doentes medicados com esta associação, sejam monitorizados para controlo continuado da hipertensão.

Contraceptivos orais: Foram realizados dois estudos farmacocinéticos com um contraceptivo oral de associação e com múltiplas doses de fluconazol. 50 mg de fluconazol não influenciaram as concentrações hormonais, mas 200 mg diários fizeram subir a AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel em, respectivamente, 40 e 24%. Assim, é pouco provável que a administração múltipla de fluconazol nestas doses tenha alguma influência sobre o efeito do contraceptivo oral de associação.

Fenitoína (substrato do CYP2C9): A administração de 200 mg de fluconazol concomitantemente com 250 mg intravenosos de fenitoína fez aumentar a AUC da fenitoína em 75% e a C_{min} em 128%. No caso de ser necessário administrar as duas substâncias concomitantemente, a concentração de fenitoína deve ser controlada e a sua posologia ajustada a fim de evitar concentrações tóxicas.

Prednisona (substrato do CYP3A4): Um receptor de transplante hepático teve uma crise tipo doença de Addison quando foi interrompido um tratamento de três meses com fluconazol. A supressão do fluconazol provocou provavelmente o aumento da actividade do CYP3A4, conduzindo ao aumento da degradação da prednisona. Os doentes em terapêutica prolongada com fluconazol e prednisona devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de insuficiência das supra-renais quando o fluconazol é retirado.

Rifabutina (substrato CYP3A4): Existem relatórios de interação da administração concomitante de fluconazol e de rifabutina que demonstram aumentos dos níveis séricos de rifabutina. Foi notificada uveíte em doentes tratados simultaneamente com fluconazol e com rifabutina. Os doentes que recebem simultaneamente fluconazol e rifabutina devem ser cuidadosamente monitorizados.

Sulfonilureias (substrato CYP2C9): Foi demonstrado que o fluconazol prolonga a semivida plasmática das sulfonilureias administradas concomitantemente (clorpropamida, glibenclamida, glipizida e tolbutamida) em voluntários saudáveis. O fluconazol e os derivados das sulfonilureias orais podem ser administrados concomitantemente a diabéticos, mas não deve descuidar-se a possibilidade de desenvolvimento de hipoglicemia e os níveis sanguíneos de glicose devem ser cuidadosamente monitorizados.

Tacrolimos e sirolimos (substratos CYP3A4): A administração concomitante de fluconazol e de 0,15 mg/kg b.i.d. de tacrolimos fez aumentar a C_{\min} do tacrolimos 1,4 e 3,1 vezes, com doses de fluconazol de 100 mg e 200 mg, respectivamente. Verificou-se toxicidade renal em doentes que receberam concomitantemente fluconazol e tacrolimo. Apesar de não terem sido realizados estudos da interação entre o fluconazol e o sirolimos, deve esperar-se uma interação semelhante à que existe com o tacrolimos. Os doentes que recebem concomitantemente tacrolimos ou sirolimos e fluconazol devem ser cuidadosamente monitorizados no que se refere aos níveis plasmáticos de tacrolimos/sirolimos e à toxicidade.

Teofilina: A administração de 200 mg de fluconazol durante 14 dias resultou numa diminuição em 18% da depuração plasmática média da teofilina. Os doentes em tratamento com doses elevadas de teofilina, ou com outras razões para poderem estar em risco elevado de toxicidade pela teofilina, devem ser cuidadosamente monitorizados durante a terapêutica com fluconazol, devendo a posologia da teofilina ser ajustada se necessário.

Trimetrexato: O fluconazol pode inibir o metabolismo do trimetrexato, conduzindo à elevação das concentrações plasmáticas deste último. No caso de não ser possível evitar a associação, os níveis séricos de trimetrexato e a toxicidade devem ser cuidadosamente monitorizados.

Zidovudina: Estudos de interação demonstraram aumentos da AUC da zidovudina em, aproximadamente, 20% e 70% quando administrada concomitantemente com o fluconazol, respectivamente em doses de 200 mg ou 400 mg diários, provavelmente devido à inibição da glucuronidação. Os doentes que recebem esta associação devem ser monitorizados no que se refere aos efeitos secundários relacionados com a zidovudina.

Interações farmacodinâmicas

Medicamentos que prolongam o intervalo QT: Relatórios de casos indicam que o fluconazol poderá ter o potencial para induzir o prolongamento do QT, conduzindo a arritmia cardíaca grave. Os doentes tratados concomitantemente com fluconazol e com outros fármacos que prolongam o intervalo QT devem ser cuidadosamente monitorizados, pois não pode excluir-se um efeito aditivo.

Anfotericina B: Estudos *in vitro* e *in vivo* com animais verificaram antagonismo entre a anfotericina B e os derivados azóis. O mecanismo de acção dos imidazóis consiste em inibir a síntese do ergosterol em membranas celulares fúngicas. A anfotericina B actua ligando-se aos esteróis da membrana celular e alterando a permeabilidade da membrana. Os efeitos clínicos deste antagonismo são actualmente desconhecidos, podendo ocorrer um efeito semelhante com o complexo anfotericina B-colesterol sulfato.

Estudos de interação demonstraram não ocorrer alteração clínica significativa na absorção do fluconazol juntamente com alimentos, cimetidina, antiácidos ou após radioterapia do corpo inteiro relacionada com transplante de medula óssea.

4.6 Gravidez e aleitamento

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

Existem relatórios de anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia do ouvido, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose radioumeral) em crianças cujas mães

foram tratadas durante 3 meses ou mais com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol devido a micoses cocóides. Não está esclarecida a relação entre estes efeitos e o fluconazol.

Estudos em animais demonstraram efeitos teratogénicos (ver secção 5.3. Dados de segurança pré-clínica).

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, excepto em casos de infecção potencialmente fatal.

O fluconazol passa para o leite materno alcançando concentrações inferiores às do plasma. Pode ser mantido o aleitamento após utilização única de uma dose padrão de 200 mg de fluconazol, ou inferior. Não é recomendado o aleitamento após utilização repetida ou após doses elevadas de fluconazol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O fluconazol tem uma influência nula ou desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, durante a condução de veículos ou utilização de máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer, ocasionalmente, vertigens ou convulsões.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram verificados os seguintes efeitos indesejáveis em 4048 doentes que receberam fluconazol durante 7 dias ou mais em ensaios clínicos:

Sistema de órgãos	<i>Muito frequente</i> >1/10	<i>Frequente</i> >1/100, <1/10	<i>Pouco frequente</i> >1/1,000, <1/100	<i>Raro</i> >1/10,000, <1/1,000	<i>Muito raro</i> <1/10,000
Geral			fadiga, mal-estar, astenia, febre		
Sistema nervoso central e periférico		cefaleia	convulsões, tonturas, parestesia, tremores, vertigens		
Pele e apêndices		exantema	prurido	Afecção cutânea exfoliativa (síndrome de Stevens-Johnson)	
Gastrintestinal		Náuseas e vômitos, dor abdominal, diarreia	anorexia, obstipação, dispepsia, flatulência		
Músculo-esquelético			mialgia		
Sistema nervoso autónomo			boca seca, aumento da sudção		
Psiquiátrico			insónia, sonolência		
Sistema hepático e biliar		Elevação clinicamente significativa de AST, ALT e da	colestase, lesão hepatocelular, icterícia, elevação clinicamente	Necrose hepática	

Sistema de órgãos	<i>Muito frequente</i> >1/10	<i>Frequente</i> >1/100, <1/10	<i>Pouco frequente</i> >1/1,000, <1/100	<i>Raro</i> >1/10,000, <1/1,000	<i>Muito raro</i> <1/10,000
		fosfatase alcalina	significativa da bilirrubina total		
Sentidos especiais			perversão gustativa		
Hematopoiético e linfático			anemia		
Imunológico				anafilaxia	

Foram comunicadas reacções clínicas adversas mais frequentes em doentes infectados com VIH (21%) do que em doentes não infectados com VIH (13%). No entanto, o padrão de reacções adversas em doentes infectados e não infectados com VIH foi idêntico.

Além disso, ocorreram as seguintes reacções adversas em condições nas quais a associação causal não é certa (por exemplo, ensaios abertos, experiência após introdução no mercado):

Sistema de órgãos	<i>Muito frequente</i> 1/10	<i>Frequente</i> 1/100, 1/10	<i>Pouco frequente</i> 1/1,000, 1/100	<i>Rara</i> 1/10,000, 1/1,000	<i>Muito rara</i> 1/10,000
Sistema nervoso central e periférico				convulsões	
Pele e apêndices				alopecia	Afecção cutânea exfoliativa (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), eritema exsudativo multiforme
Sistema hepático e biliar				Insuficiência hepática, hepatite, necrose hepática	
Imunológico					anafilaxia, angioedema, edema facial e prurido
Hematopoiético e linfático				leucopenia, incluindo neutropenia, agranulocitose trombocitopenia	
Metabólico				hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocaliemia	

4.9 Sobredosagem

O tratamento no caso de sobredosagem é sintomático, se necessário com medidas de suporte e lavagem gástrica. O fluconazol é excretado sobretudo na urina. A diurese forçada aumenta, provavelmente, a velocidade de eliminação. A hemodiálise durante 3 horas faz diminuir os níveis plasmáticos em aprox. 50%.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico

Antimicóticos para utilização sistêmica, derivados triazólicos

Código ATC: J02AC01

O fluconazol é um derivado dos triazóis com efeito fungistático, inibindo especificamente a síntese do ergosterol fúngico, considerado como responsável por defeitos da membrana celular. O fluconazol é altamente específico para as enzimas fúngicas do citocromo P-450. Doses de fluconazol de 50 mg diários durante 28 dias não mostraram influenciar os níveis séricos de testosterona em homens nem as concentrações de esteróides em mulheres em idade fértil.

O espectro de aplicações inclui uma série de agentes patogênicos, incluindo *Candida albicans* e espécies não *Candida albicans*, *Cryptococcus spp.* e dermatófitos. O *Candida krusei* é resistente ao fluconazol. Quarenta por cento de *Candida glabrata* são resistentes primários ao fluconazol. As infecções causadas por *Aspergillus spp.* não devem ser tratadas com fluconazol.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: O fluconazol é bem absorvido após ingestão oral. A biodisponibilidade absoluta é superior a 90%. A absorção oral não é afectada pela ingestão concomitante de alimentos. A concentração plasmática máxima em jejum é alcançada 0,5 – 1,5 horas após a administração da dose. 90% do nível de estado estacionário é atingido após 4-5 dias de administração uma vez por dia.

A concentração plasmática é proporcional à dose. Após administração de 200 mg de fluconazol, a C_{max} foi de cerca de 4,6 mg/l e as concentrações plasmáticas em estado estacionário ao fim de 15 dias foram de cerca de 10 mg/l. Após administração de 400 mg de fluconazol, a C_{max} foi de cerca de 9 mg/l e as concentrações plasmáticas em estado estacionário ao fim de 15 dias foram de cerca de 18 mg/l.

A ingestão de uma dose dupla no dia 1 resulta em concentrações plasmáticas de aprox. 90% do estado estacionário no dia 2.

Distribuição: O volume de distribuição corresponde ao volume de fluido corporal total. A ligação às proteínas do plasma é baixa (11-12%).

A concentração na saliva corresponde à concentração plasmática. Nos doentes com meningite fúngica, a concentração de fluconazol no líquido cefalorraquidiano corresponde a aprox. 80% da concentração plasmática.

Na camada córnea, na dermoepiderme e nas células exócrinas são atingidas concentrações de fluconazol superiores às verificadas no soro. O fluconazol acumula-se na camada córnea. Numa dose de 150 mg uma vez por semana, a concentração de fluconazol na camada córnea, após 2 doses de 23,4 µg/g e 7 dias após a segunda administração manteve-se a 7,1 µg/g.

Eliminação: O fluconazol é sobretudo excretado por via renal. Aprox. 80% da dose administrada são excretados na urina sob a forma não metabolizada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não foram demonstrados quais os metabolitos circulantes.

A semivida plasmática é de aproximadamente 30 horas.

As crianças eliminam o fluconazol mais rapidamente do que os adultos. Em crianças e adolescentes entre 5-15 anos, a semivida situa-se entre 15,2-17,6 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais sobre toxicidade geral e de dose repetida, genotoxicidade ou carcinogenicidade que não tenham sido considerados em outras secções do Resumo das Características do Medicamento.

Em estudos de toxicidade reprodutiva em ratos observou-se um aumento da incidência de hidronefrose e de aumento do bacinete, tendo também aumentado a letalidade embrionária. Verificou-se aumento

das alterações anatómicas e atraso da ossificação, bem como parto prolongado e distocia. Em estudos de toxicidade reprodutiva foram registados abortos em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas:

amido de milho
sílica anidra coloidal
laurilsulfato de sódio
estearato de magnésio.

Invólucro da cápsula:

gelatina
azul patenteado V (E131)
dióxido de titânio (E171)
as cápsulas de 200 mg também contêm azorrubina (E122).

Cor de impressão:

cápsulas de 50 mg:

goma laca
preto carvão E153

cápsulas de 100 mg e 200 mg:

goma laca
preto carvão E153 (apenas cor preta)
dióxido de titânio E171 (apenas cor branca)

cápsulas de 150mg:

goma laca
preto carvão E153 (apenas cor preta)
eritrosina E127 (apenas cor azul)
azul brilhante E133 (apenas cor azul)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C. Manter na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas são acondicionadas em blisters de folha de PVC/PVdC/alumínio.

Dimensões das embalagens:

Apresentação

cápsulas de 50 mg: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 e 100 cápsulas

cápsulas de 100 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 e 100 cápsulas

cápsulas de 150 mg: 1, 2, 4, 6, 10 e 20 cápsulas.
cápsulas de 200 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 e 100 cápsulas.

Podem não estar disponibilizadas no mercado todas as dimensões de embalagens

6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação (caso aplicável)

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)
Van-der-Smissen-Str. 1
D-22067 Hamburgo
Alemanha

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO