

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 50 mg - Kapseln	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 100 mg - Kapseln	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 150 mg - Kapseln	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Fungata 150 mg - Kapsel	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 200 mg - Kapseln	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 50 mg/5 ml - Trockensaft	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 200 mg/5 ml - Trockensaft	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 100 mg - Infusionsflaschen	100 mg/50ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 200 mg - Infusionsflaschen	200 mg/100ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Diflucan 400 mg - Infusionsflaschen	400 mg/200ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	200 mg/100ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	400 mg/200ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Chipre	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Chipre	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	100 mg/50ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
República Checa	Pfizer. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Diflucan 50 mg	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
República Checa	Pfizer. s r.o., Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Diflucan 100 mg	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
República Checa	Pfizer. s r.o., Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Diflucan 150 mg	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
República Checa	Pfizer. s r.o., Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Diflucan I.V.	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	10 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 150 mg	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 2 mg/ml	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Diflucan	10 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki, Finland	Diflucan	40 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Finlândia	Pfizer Oy, Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Fluconazole Pfizer	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Triflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Fluconazole Pfizer	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Triflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Fluconazole Pfizer	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Fluconazole Pfizer	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Triflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Fluconazole Pfizer	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Triflucan	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Triflucan	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Triflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan Derm	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Fungata	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan Trockensaft	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH, Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan i.v.-100 mg	100 mg/50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan i.v.-200 mg	200 mg/100ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan i.v.-400 mg	400 mg/200ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan Derm Saft	5 mg/ml	Xarope	Via oral	5 mg/ml
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Diflucan Saft	5 mg/ml	Xarope	Via oral	5 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Fungustatin	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	100 mg/50ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	200 mg/100ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Fungustatin	50 mg/25ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Hungria	Pfizer KFT 1123 Budapest Alkotás u. 53 Hungary	Diflucan 50 mg kemény kapszula	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Hungria	Pfizer KFT 1123 Budapest Alkotás u. 53 Hungary	Diflucan 100 mg kemény kapszula	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Hungria	Pfizer KFT 1123 Budapest Alkotás u. 53 Hungary	Diflucan 150 mg kemény kapszula	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Hungria	Pfizer KFT 1123 Budapest Alkotás u. 53 Hungary	Diflucan 200 mg kemény kapszula	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Hungria	Pfizer KFT 1123 Budapest Alkotás u. 53 Hungary	Diflucan 10 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Hungria	Pfizer KFT 1123 Budapest Alkotás u. 53 Hungary	Diflucan 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Hungria	Pfizer KFT 1123 Budapest, Alkotás u. 53 Hungary	Diflucan 2 mg/ml oldatos infúzió	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	10 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	200 mg/100ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg/25ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Diflucan	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Látvia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 50 mg kapsulas	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Látvia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 150 mg kapsulas	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Látvia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 2 mg/ml šķīdums infūzijām	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	50 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	200 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	200 mg/100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Diflucan	400 mg/200 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Diflucan	50 mg/25 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave. 154 51 Neo Psychiko Athens Greece	Diflucan	200 mg/100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Diflucan suspensien 50	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Diflucan suspensie 200	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Diflucan I.V.	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Diflucan	50 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Diflucan	200 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda., Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Diflucan	10 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Diflucan	40 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda. Lagoas Park Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ, United Kingdom	Diflucan 50 mg	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 150 mg	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 50 mg/5 ml	50 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 2 mg/ml	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 50 mg	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 100 mg	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan 150 mg	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan P.O .S. 50 mg/5 ml	50 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan P.O .S. 200 mg/5 ml	200 mg/5ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan IV 2 mg/ml	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg, Luxembourg	Diflucan 50 mg trde kapsule	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg, Luxembourg	Diflucan 100 mg trde kapsule	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg, Luxembourg	Diflucan 150 mg trde kapsule	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg, Luxembourg	Diflucan 10 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo	10 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg, Luxembourg	Diflucan 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo	40 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg, Luxembourg	Diflucan 2 mg/ml raztopina za infundiranje	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Espanha	Vinci Farma, S.A. (Grupo Pfizer) Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Diflucan 50 mg cápsulas duras	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Espanha	Vinci Farma, S.A. (Grupo Pfizer) Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Diflucan 100 mg cápsulas duras	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Espanha	Vinci Farma, S.A. (Grupo Pfizer) Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Diflucan 150 mg cápsulas duras	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Espanha	Vinci Farma, S.A. (Grupo Pfizer) Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Diflucan 200 mg cápsulas duras	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Espanha	Vinci Farma, S.A. (Grupo Pfizer) Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Diflucan 50 mg/5 ml polvo para suspensión oral	50 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Espanha	Vinci Farma, S.A. (Grupo Pfizer) Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Diflucan 200 mg/5 ml polvo para suspensión oral	200 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Espanha	Vinci Farma, S.A. (Grupo Pfizer) Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Diflucan 2 mg/ml solución para perfusión	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Diflucan	100 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Diflucan	10 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Diflucan	40 mg/ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Reino Unido	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Reino Unido	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	150 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Reino Unido	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	200 mg	Cápsulas	Via oral	N/A
Reino Unido	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	10 mg/ml
Reino Unido	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	200 mg/5 ml	Pó para suspensão oral	Via oral	40 mg/ml

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Reino Unido	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	2 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa	2 mg/ml

## **ANEXO II**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos**



## Conclusões científicas

### *Resumo da avaliação científica do Diflucan e nomes associados (ver Anexo I)*

O fluconazol é uma substância que pertence à classe química dos derivados do triazol. O fluconazol inibe especificamente a síntese fúngica do ergosterol e as enzimas micóticas mediadas pelo citocromo P-450. O fluconazol apresenta actividade antifúngica contra a maior parte das espécies de *Candida* mais frequentes a nível clínico. O fluconazol apresenta também actividade *in vitro* contra espécies de *Cryptococcus*. O fluconazol, um azol de terceira geração, caracteriza-se por uma elevada biodisponibilidade oral, extensa distribuição nos líquidos e tecidos corporais, depuração renal previsível e administração uma vez por dia. A característica de solubilidade permite uma administração tanto oral como intravenosa. Dado que as propriedades farmacocinéticas do fluconazol administrado por via oral e intravenosa são semelhantes e o fluconazol possui uma boa biodisponibilidade, os resultados obtidos com a administração oral aplicam-se também à formulação intravenosa.

O fluconazol está disponível para utilização por via oral na formulação em cápsulas de 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg, na formulação em xarope de 5 mg/ml e na formulação em pó para suspensão oral por reconstituição com água de 50 mg ou 200 mg/5 ml. Na medida em que o tratamento da candidíase genital requer uma dose única de 150 mg de fluconazol, existe disponível uma apresentação conveniente contendo uma cápsula única de 150 mg de fluconazol em alguns Estados-Membros (EM), apenas para a indicação de candidíase genital, mais especificamente para o tratamento da candidíase vaginal e balanite por *Cândida* agudas.

O fluconazol está igualmente disponível para utilização por via intravenosa (IV) na formulação de soro fisiológico de 2 mg/ml.

Além disso, o fluconazol estava também disponível para utilização por via tópica na formulação em gel a 0,5 %. Esta formulação só fora aprovada em Itália e estava indicada para o tratamento das dermatomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores. Durante o período de avaliação do procedimento, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) retirou voluntariamente a formulação em gel do mercado europeu. Assim, o resultado deste procedimento de consulta não inclui qualquer avaliação da formulação em gel.

O Diflucan foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização dos medicamentos (e dos nomes associados) acima mencionados, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM divergentes em toda a União Europeia.

### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

**50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg cápsulas, 5 mg/ml xarope, 50 mg/5 ml ou 200 mg/5 ml pó para suspensão oral, 2 mg/ml solução para perfusão.**

O CHMP avaliou a Informação do Medicamento tendo em conta a actualmente existente a nível dos diferentes países, bem como os conhecimentos científicos existentes e discutiu as indicações para cada

doença individual. Procedeu-se também à discussão e justificação do uso profilático do Diflucan, diferente das indicações de tratamento. Além disso, as indicações pediátricas foram esclarecidas.

Em todos os estudos sobre a candidíase das mucosas, o fluconazol foi eficaz e equivalente ou superior aos agentes padrão nos doentes adultos e pediátricos. Foi também geralmente bem tolerado e não se observaram alterações com significado clínico em doses até e incluindo 400 mg/dia. Os resultados fundamentam a utilização do fluconazol como tratamento adequado da candidíase das mucosas, incluindo candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, candidúria e candidíase mucocutânea crónica. O CHMP concordou que o fluconazol deve ser indicado para o tratamento da candidíase oral crónica atrofica (estomatite relacionada com a dentadura) se a higiene dentária ou o tratamento tópico forem insuficientes.

Foi estudada a indicação da prevenção da recidiva em doentes imunocomprometidos (VIH e cancro). Foram utilizados diferentes regimes posológicos: 100 mg/dia, 200 mg/dia e 200 mg três vezes/semana. Em todos os estudos, o fluconazol foi tão ou mais eficaz que o placebo na prevenção da recidiva clínica. Nos doentes com cancro, foi superior ao placebo na prevenção da recidiva micológica. O CHMP concluiu que a terapêutica contínua com o fluconazol a 100 mg/dia e a terapêutica contínua ou intermitente a 200 mg/dia são eficazes na prevenção da recidiva da candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes imunocomprometidos e são bem toleradas. O CHMP está de acordo com a separação do tratamento e da profilaxia da recidiva na candidíase orofaríngea e com a apresentação da posologia em conformidade.

A infecção por *Cândida* das áreas genitais masculinas e femininas é relativamente frequente e responde bem a uma administração oral do fluconazol. O fluconazol está aprovado para o tratamento da candidíase vulvovaginal aguda ou recorrente nas mulheres e balanite por *Cândida* nos homens. O fluconazol é também utilizado como terapêutica de manutenção (profilaxia) para a prevenção da recorrência da candidíase vaginal. Há cerca de 30 anos que a terapêutica oral por dose única com o fluconazol na candidíase vaginal e balanite por *Cândida* é uma opção de tratamento. A evidência baseia-se num programa de ensaios clínicos de três estudos na candidíase vulvovaginal e de um na balanite por *Cândida*. Além disso, o perfil farmacocinético do fluconazol permite a sua utilização como agente único devido à sua semi-vida de eliminação prolongada de cerca de 36 horas e à sua distribuição nos tecidos e secreções vaginais, com concentrações acima das concentrações inibitórias mínimas para a *C. albicans* que persistem durante pelo menos 72 horas. Por conseguinte, globalmente, uma dose única de 150 mg de fluconazol proporciona um tratamento seguro e eficaz para a candidíase vulvovaginal em mulheres adultas ou balanite por *Cândida* em homens adultos. O CHMP concluiu que o fluconazol, com a sua actividade contra as espécies de *Candida* e a sua farmacocinética, constitui uma alternativa segura, eficaz e conveniente à terapêutica tópica num regime de dose única para a vaginite por *Cândida* e a balanite por *Cândida* em adultos, bem como para a prevenção da recorrência da candidíase vaginal. O CHMP aceitou que os dados apresentados pelo titular da AIM eram satisfatórios para estas indicações.

As micoses endémicas continuam a ser um problema grave de saúde pública em diversos países e têm-se vindo a tornar cada vez mais frequentes com a disseminação da infecção pelo VIH. A coccidioidomicose é uma doença com manifestações variáveis. A incidência nas zonas endémicas destas infecções fúngicas tem vindo a aumentar, bem como a população que viaja para as suas regiões endémicas específicas nos Estados Unidos e na América do Sul. A terapêutica com fluconazol é eficaz para diversas micoses profundas, sendo suportada por dados de ensaios clínicos e recomendada por normas orientadoras clínicas. O CHMP concluiu que, nas doses de 400 mg a 800 mg por dia, o fluconazol constitui um tratamento primário seguro e eficaz para a coccidioidomicose. Foi também aceite pelo CHMP que o titular da AIM forneceu dados suficientes sobre a eficácia e a segurança do fluconazol nas infecções fúngicas invasivas (criptococose, candidíase invasiva), em comparação com outras opções terapêuticas, tendo apresentado uma relação risco-benefício favorável. A utilização do fluconazol para as indicações acima referidas é igualmente suportada pelas normas orientadoras da Sociedade Americana para as Doenças Infecciosas (IDSA - *Infectious Diseases Society of America*).

Para as indicações de paracoccidioidomicose, histoplasmosse e esporotricose linfocutânea, quando outros agentes falharam ou não eram tolerados, o CHMP considerou que os dados submetidos acerca da eficácia não eram adequados. Assim, estas indicações deixaram de ser referidas na secção 4.1 do RCM e foi acrescentada uma advertência na secção correspondente.

As dermatomicoses incluem tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onicomicose) e candidíases dérmicas. Diversos estudos comparativos e não comparativos analisaram a utilização do fluconazol para o tratamento das infecções fúngicas da pele. Estes estudos demonstraram que o fluconazol oral é um agente antimicótico eficaz e bem tolerado contra a tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea versicolor e onicomicose. Para a tinea unguium (onicomicose), concluiu-se que o fluconazol só é indicado quando outros agentes não são considerados adequados. O CHMP está de acordo com a redacção final da indicação.

A meningite criptocócica é causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*. Apesar de, habitualmente, o *C. neoformans* infectar indivíduos imunocomprometidos, os doentes sem problemas aparentes do sistema imunitário também desenvolvem criptococose. O fluconazol demonstrou possuir eficácia *in vitro* e *in vivo* contra o *Cryptococcus neoformans*, fornecendo aos médicos uma opção de tratamento que é menos tóxica do que a anfotericina B. O fluconazol foi considerado uma terapêutica antifúngica segura e eficaz nos doentes saudáveis e imunocomprometidos com meningite criptocócica, com dados clínicos que suportam o fluconazol como tratamento para crianças e adultos. O CHMP aceitou que os dados de suporte se aplicavam apenas à indicação de meningite criptocócica, o que foi implementado no RCM, e não à indicação de criptococose geral.

O fluconazol demonstrou ser seguro e eficaz na candidíase invasiva. O fluconazol e a anfotericina B foram associados a taxas de resposta clínica e sobrevida semelhantes no tratamento da candidemia. Porém, os acontecimentos adversos relacionados com o medicamento foram mais frequentes com a anfotericina B. O CHMP concluiu que, em comparação com outras terapêuticas, o fluconazol é um medicamento seguro e eficaz na profilaxia ou tratamento da candidíase invasiva. Esta indicação deixou de fazer referência às formas individuais das infecções invasivas por *Cândida*.

As infecções invasivas por *Cândida* tornaram-se complicações frequentes e potencialmente fatais nos doentes com leucemia, cancro, malignidades hematológicas e doentes submetidos a transplantes da medula óssea. Os doentes neutropénicos estão numa situação especial de alto risco para a candidemia. Os agentes antifúngicos têm vindo a ser utilizados em muitos enquadramentos profilácticos, mas só alguns estudos é que avaliaram a sua eficácia de forma adequada. Os pedidos originais para a indicação prevenção das infecções fúngicas incluíram sete estudos clínicos comparativos, nos quais 755 doentes receberam fluconazol oral, 383 receberam placebo e 374 receberam agentes comparativos orais. A maioria dos doentes iniciou a profilaxia antifúngica antes de se submeter a um período de neutropenia induzida através de quimioterapia ou radioterapia para doença maligna ou transplante de medula óssea. Globalmente, a utilização do fluconazol como agente profiláctico na prevenção das infecções fúngicas em doentes neutropénicos foi estabelecida no pedido original.

Além disso, o fluconazol tornou-se um tratamento padrão na prevenção das infecções nos doentes neutropénicos. Recentemente, a Sociedade Americana para as Doenças Infecciosas (IDSA: *Pappas et al 2009*) publicou directrizes actualizadas para a utilização de agentes antifúngicos, incluindo a indicação de prevenção na qual o fluconazol é recomendado como medida de prevenção. O CHMP concordou com os dados submetidos e aceitou que o fluconazol é eficaz para a profilaxia das infecções por *Cândida* nos doentes com neutropenia prolongada.

### **Utilização pediátrica**

Entre 2005 e 2006, foi realizada uma avaliação de dados pediátricos, no quadro de um projecto de partilha de informações da UE. Os dados farmacocinéticos foram avaliados para 113 doentes

pediátricos de 5 estudos: 2 estudos de dose única, 2 estudos de doses múltiplas e um estudo em recém-nascidos prematuros. Foram disponibilizados dados adicionais de um estudo de uso compassivo (UE, 2006). O texto proposto para a farmacocinética em crianças é a redacção que foi acordada durante o projecto de partilha de informações da UE.

O fluconazol é eficaz como um tratamento contra infecções fúngicas em adultos no intervalo posológico recomendado nos RCM nacionais (50 a 400 mg por dia). Na população pediátrica, o fluconazol é utilizado para o tratamento da candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase sistémica e infecções criptocócicas, bem como para a prevenção da infecção fúngica em crianças imunocomprometidas em risco, na sequência de quimioterapia ou radioterapia citotóxica.

#### *Candidíase das mucosas (orofaríngea e esofágica) em crianças*

A candidíase oral aguda pode ocorrer em até 5 % dos recém-nascidos. Na maioria das vezes, está associada a uma insuficiência imunológica grave causada por diabetes mellitus, leucemia, linfoma, malignidade, neutropenia e infecção pelo VIH, onde se apresenta como um factor de previsão de progressão clínica para a SIDA. A utilização dos antibióticos de largo espectro, corticosteróides, citotóxicos e radioterapia são também factores de predisposição. A candidíase orofaríngea (COF) continua a ser uma das infecções oportunistas mais frequentes nas crianças infectadas pelo VIH desde que a HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* - Terapêutica Anti-Retroviral Altamente Activa) foi introduzida (28 % das crianças), com uma taxa de incidência de 0,93 por 100 crianças-anos.

A candidíase esofágica está associada principalmente à infecção pelo VIH ou outras formas de imunossupressão em crianças. A incidência da candidíase esofágica é de cerca de 0,08 por 100 crianças-anos após a introdução da HAART por volta de 2001. A esofagite por *Cândida* continua a ser observada em crianças sem resposta à terapêutica anti-retroviral. Os factores de risco para a candidíase esofágica em crianças com infecção pelo VIH incluem a contagem baixa de CD4 (<100 células/mm<sup>3</sup>), carga viral elevada e neutropenia (<500 células/mm<sup>3</sup>). A terapêutica sistémica é fundamental para a doença esofágica e deve ser iniciada de forma empírica entre as crianças infectadas pelo VIH com COF e sintomas esofágicos. Na maior parte dos doentes, os sintomas desaparecem no espaço de dias após o início de uma terapêutica eficaz. As soluções de fluconazol oral ou IV, administradas durante 14 a 21 dias, são altamente eficazes no tratamento da esofagite por *Cândida*.

O CHMP concordou que os dados disponíveis são suficientes para uma utilização segura e eficaz do fluconazol no tratamento e prevenção da candidíase das mucosas (orofaríngea e esofágica) em crianças.

#### *Candidíase invasiva em crianças*

A candidíase disseminada é pouco frequente entre as crianças infectadas pelo VIH, mas a *Cândida* pode disseminar-se a partir do esófago, sobretudo quando se verifica uma co-infecção pelo vírus herpes simplex (VHS) ou citomegalovírus (CMV). A candidemia ocorre em até 12 % das crianças infectadas pelo VIH com cateteres venosos centrais permanentes para a nutrição parentérica total ou antibióticos intravenosos. O fluconazol tem vindo a ser utilizado para o tratamento das infecções invasivas por *Cândida* em crianças. O tratamento da candidíase invasiva implica doses mais elevadas de fluconazol do que as que são utilizadas para a doença mucocutânea. Como alternativa, é possível administrar-se um regime inicial de anfotericina B, posteriormente seguido pela aplicação de um regime de terapêutica com o fluconazol. O fluconazol administrado a crianças a 12 mg/kg/dia proporciona uma exposição semelhante à posologia diária padrão de 400 mg em adultos, não sendo recomendadas doses mais elevadas em crianças. O CHMP considerou que o tratamento da candidíase invasiva em crianças está suficientemente demonstrado.

### *Infeções criptocócicas em crianças*

A criptococose é uma infecção oportunista definidora para a SIDA. Outras situações que constituem um risco aumentado incluem determinados linfomas (por exemplo, linfoma de Hodgkin), sarcoidose e doentes submetidos a uma terapêutica a longo prazo com corticosteróides. É mais provável que as infeções criptocócicas ocorram em associação com a doença pelo VIH. Contudo, as infeções criptocócicas ocorrem com muito menos frequência entre as crianças infectadas pelo VIH do que entre os adultos. O fluconazol é utilizado para o tratamento de doentes pediátricos com doença criptocócica. De acordo com a indicação para adultos, o CHMP concordou que existe evidência suficiente, tanto para a indicação de tratamento, como para a prevenção da recidiva da meningite criptocócica em crianças.

### *Profilaxia da infecção por Cândida nas crianças imunocomprometidas*

Os dados que suportam a indicação de prevenção da infecção fúngica com fluconazol em doentes imunocomprometidos no Dossiê de Registo Internacional (1993) pediátrico derivaram de três estudos em crianças: um estudo determinou a eficácia do fluconazol *versus* terapêutica com nistatina isoladamente, um segundo estudo *versus* polienos orais (nistatina ou anfotericina B) e o terceiro estudo *versus* cetoconazol. Administrado em doses de 1 mg/kg/dia e 3 mg/kg/dia, o fluconazol foi mais eficaz do que a substância activa de comparação na prevenção das infeções fúngicas. A dose de fluconazol recomendada para a prevenção de infeções fúngicas em adultos é de 50 a 400 mg e o uso do algoritmo acima resulta numa recomendação de dose em crianças de 3 a 12 mg/kg. O CHMP concordou que o fluconazol é indicado para a profilaxia das infeções por Cândida nas crianças imunocomprometidas.

Por último e resumindo, o CHMP adoptou os seguintes conjuntos de indicações para o Diflucan e nomes associados para cápsulas (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), solução para perfusão (IV), xarope e pó para suspensão oral.

*O Diflucan (fluconazol) é indicado nas seguintes infeções fúngicas (ver secção 5.1).*

#### ***O Diflucan é indicado em adultos para o tratamento de:***

- *Meningite criptocócica (ver secção 4.4).*
- *Coccidioidomicose (ver secção 4.4).*
- *Candidíase invasiva.*
- *Candidíase das mucosas, incluindo candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, candidúria e candidíase mucocutânea crónica.*
- *Candidíase oral crónica atrófica (estomatite relacionada com a dentadura) se a higiene dentária ou o tratamento tópico forem insuficientes.*
- *Candidíase vaginal, aguda ou recorrente, quando a terapêutica local não é adequada.*
- *Balanite por Cândida, quando a terapêutica local não é adequada.*
- *Dermatomicose, incluindo tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor e candidíases dérmicas, quando a terapêutica sistémica é indicada.*
- *Tinea unguium (onicomicose), quando outros agentes não são considerados adequados.*

#### ***O Diflucan é indicado em adultos para a profilaxia de:***

- *Recidiva da meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrência.*
- *Recidiva da candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infectados pelo VIH com risco elevado de recidiva.*
- *Para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente (4 ou mais episódios por ano).*

- *Profilaxia das infecções por Cândida em doentes com neutropenia prolongada (como doentes com malignidades hematológicas a receber quimioterapia ou doentes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1)).*

***O Diflucan é indicado em recém-nascidos de termo, lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos:***

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

*A terapêutica pode ser implementada antes de os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais serem conhecidos. Contudo, uma vez que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-fécciosa deve ser ajustada em conformidade.*

*As directrizes oficiais quanto à utilização correcta de antifúngicos devem ser tidas em consideração.*

### **Para a apresentação de 150 mg, uma cápsula**

A indicação da candidíase genital e, mais especificamente, da candidíase vulvovaginal nas mulheres adultas e da balanite por Cândida nos homens adultos, foi autorizada em alguns EM para a apresentação de 150 mg, uma cápsula, devido à conveniência do tratamento de uma dose. O CHMP aceitou que os dados apresentados pelo titular da AIM eram satisfatórios para estas indicações. Contudo, na medida em que o tratamento de primeira linha desta candidíase é a aplicação tópica, a apresentação de uma cápsula de 150 mg está especificamente indicada para as indicações acima referidas de candidíase genital em adultos quando a terapêutica local não é adequada.

Para a apresentação de uma cápsula de 150 mg, a secção 4.1 do RCM é acordada pelo CHMP conforme indicado de seguida:

*O Diflucan (fluconazol) é indicado nas seguintes infecções fúngicas em adultos (ver secção 5.1):*

- *Candidíase vaginal aguda, quando a terapêutica local não é adequada.*
- *Balanite por Cândida, quando a terapêutica local não é adequada.*

*A terapêutica pode ser implementada antes de os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais serem conhecidos. Contudo, uma vez que estes resultados estejam disponíveis, a terapêutica anti-fécciosa deve ser ajustada em conformidade.*

*As directrizes oficiais quanto à utilização correcta de antifúngicos devem ser tidas em consideração.*

### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

Em alguns Estados-Membros, existiam diferenças a nível da posologia para diversas infecções, por exemplo, para as candidíases das mucosas. Surgiu a mesma situação para a criptococose/prevenção das infecções criptocócicas, para a candidíase invasiva ou candidíase vaginal. Existiam também diferenças a nível da redacção sobre a recomendação posológica para os adolescentes e as crianças relativamente a todas as indicações.

Para a harmonização da posologia, foi pedido ao titular da AIM que incluísse na secção da posologia uma tabela com doses recomendadas relativamente a cada indicação e que estabelecesse uma distinção entre tratamento e prevenção. Na medida em que a absorção oral é rápida e praticamente total, as doses do fluconazol recomendadas para o tratamento e/ou profilaxia das diferentes indicações são as mesmas para a forma oral (cápsulas, suspensão oral e xarope) e IV. Com base nos dados submetidos, o CHMP aceitou as recomendações posológicas para cada indicação.

### *População pediátrica*

O perfil farmacocinético do fluconazol nas crianças tem uma relação bem compreendida com o dos adultos quando o volume de distribuição e a depuração são tidos em conta. Isto resulta num regime posológico em crianças que é equivalente ao dos adultos. As doses de 3 mg/kg em crianças demonstraram ser eficazes contra as infecções fúngicas em crianças imunocomprometidas e também para o tratamento dos doentes pediátricos com infecções fúngicas graves, como meningite criptocócica.

O CHMP tomou conhecimento de que a posologia nos adolescentes fora omitida. Nenhum dos RCM nacionais descrevia a posologia para esta faixa etária. Na sequência das questões levantadas pelo CHMP, o titular da AIM forneceu uma posologia para esta faixa etária específica, com base na “Norma orientadora sobre o papel desempenhado pela farmacocinética no desenvolvimento de medicamentos na população pediátrica, 2006.”

Além disso, o CHMP considera que a segurança e a eficácia para a indicação de candidíase genital não foram estabelecidas na população pediátrica, na medida em que todos os dados disponíveis em crianças e adolescentes decorrem de estudos noutras indicações que não a candidíase genital. Contudo, em casos muito raros, o tratamento em adolescentes é obrigatório (ou seja, nenhuma outra opção de tratamento (sobretudo local) é adequada) e estes casos não devem ser totalmente excluídos do tratamento. Assim, a redacção final na secção 4.2 do RCM relativamente a esta indicação reflecte a discussão do CHMP em todas as formulações, incluindo a apresentação de 150 mg, uma cápsula.

No texto final aprovado da secção 4.2 do RCM, as doses na população pediátrica foram divididas em faixas etárias de lactentes, crianças pequenas e crianças (28 dias a 11 anos de idade), adolescentes (12 anos a 17 anos de idade) e recém-nascidos de termo (0 a 27 dias de idade).

### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Existem diferenças entre todos os Estados-Membros relativamente aos parágrafos individuais nesta secção.

De um modo geral, o Perfil de Segurança Central, datado de 2 de Abril de 2009, foi tido em conta.

Foi acrescentada uma advertência sobre a tinea capitis e o facto de não dever ser utilizado em crianças.

Relativamente à criptococose, é limitada a evidência referente à eficácia do fluconazol no tratamento da criptococose de outros locais (por exemplo, criptococose pulmonar e cutânea).

No caso das micoses endémicas profundas, a evidência relativa à eficácia do fluconazol no tratamento de outras formas de micoses endémicas, como paracoccidiodomicose, *sporotricose linfocutânea* e histoplasmose, era limitada e, como tal, deixaram de ser mencionadas na secção 4.1 da IM. Assim, foi acrescentada uma advertência nesta secção.

No caso dos doentes com insuficiência renal, foi acrescentada uma referência cruzada à secção de posologia, 4.2, nesta população de doentes.

Foi reforçada a advertência sobre o efeito no sistema cardiovascular e a associação a um prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma. É contra-indicada a co-administração com

outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e que são metabolizados através do citocromo P450 (CYP) 3A4. Além disso, foi demonstrado que a halofantrina prolonga o intervalo QTc na dose terapêutica recomendada e é um substrato do CYP3A4. Por conseguinte, a utilização concomitante do fluconazol e da halofantrina não é recomendada. Foram adicionadas informações mais extensivas na secção 4.5 do RCM.

Foi acrescentada uma advertência sobre reacções de hipersensibilidade de acordo com outros azóis.

Como o fluconazol é um inibidor potente do CYP2C9 e um inibidor moderado do CYP3A4, além de ser também um inibidor do CYP2C19, é necessário monitorizar os doentes tratados que recebam terapêutica concomitante com medicamentos com uma janela terapêutica estreita que sejam metabolizados através do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Todas as alterações acima referidas foram aceites pelo CHMP e aplicam-se a todas as formulações.

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. É justificada a inclusão de substâncias relativamente às quais um envolvimento do CYP 3A4 e efeitos negativos aditivos a nível do prolongamento do intervalo QT (como halofantrina, midazolam e triazolam) são conhecidos.

A inclusão da redacção relativa à interacção do itraconazol (um outro triazol) na IM do saquinavir e tendo em conta as recentes alterações da rotulagem do saquinavir (contra-indicação referente à administração concomitante com outros fármacos que prolongam o intervalo QTc) foi alterada. A utilização concomitante do fluconazol com o saquinavir foi contra-indicada em conformidade, com uma referência cruzada à secção 4.3 da IM. A utilização concomitante do fluconazol com o saquinavir foi contra-indicada em conformidade, com uma referência cruzada à secção 4.3 da IM. Todas as alterações acima referidas foram aceites pelo CHMP e aplicam-se a todas as formulações.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Diflucan. O Perfil de Segurança Central foi tido em conta na harmonização das reacções adversas enumeradas entre os RCM nacionais do Diflucan. Foi clarificado o texto geral sobre a classificação de frequências, bem como as reacções adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização no mercado, tendo-se revisto a frequência de vários eventos. O método e a abordagem estatística, em conjunto com os dados fornecidos, foram analisados, tendo o CHMP considerado que a frequência estimada é apropriada.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

Esta secção foi parcialmente reestruturada de acordo com as normas orientadoras. Foram implementados subparágrafos como Modo de acção, Relação farmacocinética/farmacodinâmica, Mecanismo(s) de resistência e Limites (de acordo com o Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana - EUCAST).

#### **Outras secções do RCM**



Foi pedido ao titular da AIM que avaliasse todas as outras secções dos RCM aprovados a nível nacional e sugerisse alterações apropriadas no texto onde existiam divergências. Além disso, foram corrigidos erros tipográficos menores. Todas estas alterações foram aceites pelo CHMP.

### **Folheto Informativo**

Na sequência de todas as alterações do RCM, foram implementadas diversas alterações correspondentes no Folheto Informativo. Após estas correcções, foi realizado um teste de legibilidade, que foi submetido e avaliado durante o procedimento de consulta. O CHMP adoptou a redacção final do Folheto Informativo.

### **QUALIDADE – MÓDULO 3**

O titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de qualidade. As informações sobre o desenvolvimento, fabrico e controlo das cápsulas, pó para suspensão oral, xarope e solução para perfusão foram apresentadas de forma satisfatória. Os resultados dos testes realizados apontam para uma consistência e uniformidade satisfatórias no que respeita a importantes características de qualidade do medicamento que, por sua vez, levam à conclusão de que os medicamentos devem ter um desempenho satisfatório e uniforme a nível clínico.

Com base na revisão de dados, o CHMP adoptou um Módulo 3 harmonizado.

## ***Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo***

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adoptou conjuntos de documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento referente a diversas apresentações do Diflucan e nomes associados, tendo em conta as formas farmacêuticas. Nomeadamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas. Também se adoptou um Módulo 3 harmonizado. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Diflucan e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Diflucan e nomes associados (ver Anexo I).

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo é a versão válida no momento da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão as Autoridades Competentes dos Estados Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar a informação do produto, conforme o exigido. Pelo que, este RCM, rotulagem e folheto informativo não representam necessariamente o texto actual.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Diflucan e nomes associados (Ver Anexo I) 150 mg cápsulas  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 150 mg de fluconazol.

Excipiente(s): cada cápsula também contém 149,12 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

A cápsula de gelatina de 150 mg é constituída por um corpo azul turquesa e uma tampa azul turquesa com “Pfizer” e o código “FLU-150” impresso com tinta preta. O tamanho da cápsula é n.º 1.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Diflucan está indicado nas seguintes infecções fúngicas em adultos (ver secção 5.1):

- Candidíase vaginal aguda quando o tratamento local não é apropriado.
- Balanite provocada por *Candida* quando o tratamento local não é apropriado.

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

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada dos medicamentos antifúngicos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

#### Adultos

150 mg em dose única.

#### Populações especiais

#### *Idosos*

Quando não há evidência de compromisso renal, devem adoptar-se os esquemas posológicos normais.

#### *Compromisso renal*

O fluconazol é eliminado principalmente pela urina na forma de substância activa inalterada. Não são necessários ajustes no tratamento de dose única.

### Afecção hepática

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

### População pediátrica

A segurança e eficácia para a indicação de candidíase genital na população pediátrica, não se encontra estabelecida. Na secção 4.8 encontram-se descritos os dados actualmente disponíveis para outras indicações terapêuticas pediátricas.

Se o tratamento for imperativo nos adolescentes (dos 12 aos 17 anos de idade), a posologia deve ser a mesma do adulto.

### Modo de administração

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

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa, a compostos azólicos relacionados ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

A co-administração de terfenadina está contra-indicada em doentes medicados com Diflucan em doses múltiplas iguais ou superiores a 400 mg por dia com base nos resultados de um estudo de interacção de doses múltiplas. A co-administração de outros fármacos que prolongam o intervalo QT e que são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP)3A4, tais como a cisaprida, astemizol, pimizida, quinidina e eritromicina está contra-indicada em doentes em tratamento com fluconazol (ver secções 4.4 e 4.5).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Sistema renal

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

### Sistema hepatobiliar

O Diflucan 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 electrocardiograma. Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em doentes a receber tratamento com Diflucan. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos factores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações electrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição.

O Diflucan 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 contra-indicada (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).

### Reacções dermatológicas

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reacções cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica. Os doentes com SIDA estão mais sujeitos a desenvolverem reacções 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 Diflucan 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 co-administração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

### 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.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

### *É contra-indicada 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 co-administrados. 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 contra-indicado o tratamento concomitante com fluconazol e cisaprida (ver secção 4.3).

Terfenadina: Foram realizados estudos de interacção, 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 contra-indicada a utilização concomitante de fluconazol, em doses iguais ou superiores a 400 mg e terfenadina (ver secção 4.3). A co-administração 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 co-administração de fluconazol e astemizol está contra-indicada (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 contra-indicada a co-administração 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 contra-indicada a co-administração 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 co-administração de fluconazol e eritromicina está contra-indicada (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).

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 semi-vida 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 co-administrado 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.

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 co-administrados 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 semi-vida (ver secção 4.3).

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 microgramas/kg) em voluntários saudáveis a AUC<sub>10</sub> 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 infectados normais e imunodeprimidos demonstrou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na



infecção sistémica por *C. albicans*, nenhuma interacção na infecção intracraniana com *Cryptococcus neoformans*, e antagonismo dos dois fármacos na infecção sistémica com *A. Fumigatus*. Desconhece-se a significância clínica dos resultados obtidos nestes estudos.

Anticoagulantes: 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 acção), i.e 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 semi-vida 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 semi-vida 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, verapamil e felodipina) são metabolizadas 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  $C_{max}$  e AUC do celecoxib aumentou em 68% e 134%, respectivamente. Pode ser necessário a utilização de metade da dose de celecoxib quando combinado com fluconazol.

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

Imunossuppressores (i.e. ciclosporina, everolimus, siromilus e tacrolimus):

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.

Everolimus: Apesar de não estar estudado *in vivo* ou *in vitro*, o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas do everolimus através da inibição do CYP3A4.

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

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

Losartan: O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito activo (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 esteróides (AINEs): A  $C_{max}$  e AUC do flurbiprofeno aumentaram em 23% e 81%, respectivamente, quando co-administrado com o fluconazol comparativamente à administração isolada de flurbiprofeno. Analogamente, a  $C_{max}$  e AUC do isómero farmacologicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram 15% e 82%, respectivamente, quando o fluconazol foi co-administrado com ibuprofeno racémico (400 mg), comparativamente à administração isolada de ibuprofeno racémico.

Apesar de não ter sido especificamente estudado, o fluconazol tem potencial para aumentar a exposição sistémica de outros AINEs que são metabolizados pelo CYP2C9 (por ex. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). É recomendada uma monitorização frequente para a detecção de 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  $AUC_{24}$  da fenitoína em 75% e  $C_{min}$  em 128%. Com a co-administração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

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

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

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

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

Teofilina: Num estudo de interacção, 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 medicadas 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 medicadas com fluconazol. O tratamento deve ser modificado se surgirem sinais de toxicidade.

Alcalóides de vinca: Apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcalóides de vinca (por ex. vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, 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 e CYP3A4): Co-administração 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 24h) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultaram num aumento na  $C_{max}$  e AUC  $\tau$  do voriconazol numa média de 57 % (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. 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  $C_{max}$  e AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semi-vida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente 128% após a terapêutica combinada com fluconazol. Os doentes a quem foi administrada esta combinação devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de reacções adversas com a zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

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 detectou interacção 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 efectuado com 50 mg de fluconazol, enquanto que, com 200 mg diários, as AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, não parece provável que o tratamento com doses múltiplas de fluconazol nestas posologias produza efeito sobre a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

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

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia das orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-humeral) em crianças cujas mães foram tratadas durante pelo menos 3 meses ou mais, com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para o tratamento de micoses cocóides. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A não ser que seja estritamente necessário não devem ser utilizados na gravidez tratamentos de curta duração e doses padrão de fluconazol.

Não deve ser utilizado durante a gravidez fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamentos prolongados excepto para situações de infeções 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 afectou a fertilidade dos ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

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

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos do Diflucan 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 Diflucan e devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se alguns destes sistemas ocorrer.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com Diflucan 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).

<b>Classes de sistemas de órgão</b>	<b>Frequente</b>	<b>Pouco frequente</b>	<b>Raros</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia,
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Anafilaxia
<b>Doenças do</b>		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia,

<b>metabolismo e da nutrição</b>			hipertrigliceridemia, hipocalcemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia, sonolência	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias	Convulsões, parestesia, tonturas, alterações do paladar	Tremores
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	
<b>Cardiopatias</b>			<i>Torsade de pointes</i> (ver secção 4.4), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal, vómitos, diarreia, náuseas	Obstipação, dispepsia, flatulência, xerostomia	
<b>Afecções hepatobiliares</b>	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)	Falência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), alteração hepatocelular (ver secção 4.4)
<b>Afecções dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>	Erupção cutânea (ver secção 4.4)	Erupção iatrogénica (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido, sudorese aumentada	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> (ver secção 4.4), exantema-pustuloso agudo generalizado (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Mialgia	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga, mal-estar, astenia, febre	

#### População pediátrica

O padrão e a incidência de reacções adversas e alterações laboratoriais registados durante os ensaios clínicos em pediatria, excluindo a indicação candidíase genital, são comparáveis aos observados nos adultos.

#### **4.9 Sobredosagem**

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

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: Anti-micóticos para uso sistémico, derivados triazólicos.  
Código ATC: J02A C01

#### Mecanismo de acção

O fluconazol é um antifúngico triazólico. O seu mecanismo de acção 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 relacionado com a subsequente perda de ergosterol da membrana celular fúngica e pode ser responsável pela actividade anti-fúngica do fluconazol. O fluconazol demonstrou ser mais selectivo 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 afectar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteróides em mulheres com potencial para engravidar. Fluconazol 200 a 400 mg por dia não têm efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróides endógenos ou na resposta à estimulação da ACTH em voluntários masculinos saudáveis. Estudos de interacção com a antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afectam o seu metabolismo.

#### Susceptibilidade *in vitro*

*In vitro*, o fluconazol exhibe uma actividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* demonstra um amplo intervalo de susceptibilidade enquanto a *C. krusei* é resistente ao fluconazol.

O fluconazol também possui uma actividade *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 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 directa 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.

#### Mecanismo(s) 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* excepto a *C. albicans*, que muitas vezes não são inerentemente susceptíveis ao fluconazol (por ex., *Candida krusei*). Tais casos 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 susceptibilidade *in vitro* e na resposta clínica o EUCAST-AFST (Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana – Subcomité de Avaliação de susceptibilidade 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	<i>Breakpoints</i> relacionados com espécies (S</R>)					<i>Breakpoints</i> não relacionados com espécies <sup>A</sup>
						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 = Susceptível, 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 susceptibilidade 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 afectada 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 de equilíbrio de 90%. A administração de uma dose inicial (no dia 1), dupla da dose diária habitual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado de equilíbrio.

### Distribuição

O volume 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 cefalo-raquidiano são aproximadamente 80% dos correspondentes níveis plasmáticos.

São obtidas concentrações elevadas de fluconazol e acima das concentrações séricas no estrato córneo, na epiderme/derme e nas secreções sudoríparas écrinas. O fluconazol acumula-se no estrato córneo. A administração de uma dose de 50 mg de fluconazol, uma vez 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 microgramas/g.

A concentração de fluconazol nas unhas 4 meses após a administração de uma dose de 150 mg, uma vez por semana, era de 4,05 microgramas/g e 1,8 microgramas/g nas unhas saudáveis e doentes, respectivamente. 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 radioactiva, apenas 11% é excretado numa forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor selectivo das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19.

#### Excreção

A semi-vida 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 forma inalterada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há indício de metabolitos na circulação.

A prolongada semi-vida de eliminação plasmática proporciona a 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 (TFG < 20 ml/min) a semi-vida 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 semi-vida plasmática de eliminação média do fluconazol varia entre 15 a 18h e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Um tempo de semi-vida plasmático de eliminação mais elevado de aproximadamente 24 hours foi alcançado após uma dose única. Isto é comparável com a semi-vida 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 semi-vida (horas) foi de 74 (intervalo de 44-185) no dia 1, diminuindo ao longo do tempo para uma média de 53 (intervalo de 30-131) no dia 7 e de 47 (intervalo de 27-68) no dia 13. A área sob a curva (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  $C_{max}$  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 semi-vida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A co-administração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a  $C_{max}$ . Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperada inalterada na urina (0-24 h, 22%), e a depuração renal de fluconazol estimada (0,124 ml/min/kg) para os idosos, foram geralmente inferiores em relação aos valores em voluntários mais jovens. Assim, a alteração da distribuição do fluconazol nos idosos parece estar relacionada com a diminuição da função renal característica deste grupo.

### **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.

#### Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afectou 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 embriofetividade em ratos e as anormalidades fetais incluíram costelas onduladas, fenda palatina e ossificação cranio-facial 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 nado-mortos e diminuição da sobrevivência neo-natal 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**

#### Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio  
Laurilsulfato de sódio

#### Composição da cápsula:

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)

Azul patenteado V (E131)

Tinta de impressão:

Shellac (verniz), óxido de ferro negro (E172), álcool butílico, álcool desidratado, água purificada, propilenoglicol, álcool desnaturado, álcool isopropílico, amónia concentrada, hidróxido de potássio.

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

5 anos

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cápsulas de 150 mg: embalagens de blister de PVC transparente ou embalagens de blisters de PVC/PVDC branco opaco forrados com uma folha de alumínio.

Cada embalagem contém 1 cápsula.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}[A ser completado nacionalmente].

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 50 mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 100 mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 200 mg cápsulas  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de fluconazol.  
Excipientes: cada cápsula também contém 49,70 mg de lactose mono-hidratada.

Cada cápsula contém 100 mg de fluconazol.  
Excipientes: cada cápsula também contém 99,41 mg de lactose mono-hidratada.

Cada cápsula contém 150 mg de fluconazol.  
Excipientes: cada cápsula também contém 149,12 mg de lactose mono-hidratada.

Cada cápsula contém 200 mg de fluconazol.  
Excipientes: cada cápsula também contém 198,82 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

A cápsula de gelatina de 50 mg é constituída por um corpo branco e uma tampa azul turquesa com “Pfizer” e o código “FLU-50” impresso com tinta preta. O tamanho da cápsula é o n.º 4.

A cápsula de gelatina de 100 mg é constituída por um corpo branco e uma tampa azul com “Pfizer” e o código “FLU-100” impresso com tinta preta. O tamanho da cápsula é o n.º 2.

A cápsula de gelatina de 150 mg é constituída por um corpo azul turquesa e uma tampa azul turquesa com “Pfizer” e o código “FLU-150” impresso com tinta preta. O tamanho da cápsula é o n.º 1.

A cápsula de gelatina de 200 mg é constituída por um corpo branco e uma tampa púrpura com “Pfizer” e o código “FLU-200” impresso com tinta preta. O tamanho da cápsula é o n.º 0.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Diflucan está indicado nas seguintes infecções fúngicas (ver secção 5.1):

Diflucan 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 provocado 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* quando o tratamento local não é apropriado.
- Dermatomicoses incluindo *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* e) e candidíase dérmica quando o tratamento sistémico é indicado.
- *Tinea unguium* (onicomicose) quando não são considerados apropriados outros fármacos.

Diflucan 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 infectados 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).

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

O Diflucan é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e profilaxia de candidíases em doentes imunocomprometidos. O Diflucan 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-infecciosa 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 severidade 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 activa desapareceu. Um período de tratamento inadequado pode levar à recorrência da infecção activa.

## Adultos

<b>Indicação</b>		<b>Posologia</b>	<b>Duração do tratamento</b>
<b>Criptococose</b>	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 em risco a vida 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
<b>Coccidioidomicose</b>		200 mg a 400 mg	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 meningica
<b>Candidíase invasiva</b>		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 de sinais e sintomas atribuíveis à candidemia.

<b>Tratamento da candidíase das mucosas</b>	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 mucocutânea	50 mg a 100 mg por dia	Até 28 dias. Períodos mais longos dependendo tanto da gravidade da infecção ou compromisso imunitário subjacente e infecção
<b>Prevenção da recidiva da candidíase das mucosas em doentes infectados com VIH e que têm um risco elevado de ter uma recidiva</b>	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
<b>Candidíase genital</b>	Candidíase vaginal aguda Balanite por <i>Candida</i>	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

<b>Dermatomicoses</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , -infecções por <i>Candida</i>	150 mg uma vez por semana ou 50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas, na <i>tinea pedis</i> poderão ser necessárias até 6 semanas
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg uma vez por semana	1 a 3 semanas
		50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas
	- <i>tinea unguium</i> (onicomicose)	150 mg uma vez por semana	O tratamento deve ser continuado até a unha infectada ser substituída (unha não infectada a crescer). O crescimento das unhas das mãos e dos pés normalmente necessitam de 3 a 6 meses e 6 a 12 meses, respectivamente. No entanto, a taxa de crescimento pode variar largamente entre os indivíduos e por idade. Após um longo tratamento eficaz de infecções crónicas, as unhas ocasionalmente ficam desfiguradas.
<b>Profilaxia de infecções por <i>Candida</i> em doentes com uma neutropenia prolongada</b>		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:

<b>Depuração da creatinina (ml/min)</b>	<b>% de dose recomendada</b>
>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 faz diálise, os doentes devem receber uma dose reduzida de acordo com a sua depuração da creatinina.

#### *Afecção hepática*

Estão disponíveis dados limitados em doentes com afecção hepática, 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 baseado na resposta clínica e micológica. O Diflucan 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):*

<b>Indicação</b>	<b>Posologia</b>	<b>Recomendação</b>
- 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 estados estacionários 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 <i>Candida</i> 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 actuais 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).



<b>Grupo de idades</b>	<b>Posologia</b>	<b>Recomendação</b>
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 Diflucan 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 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa, a compostos azólicos relacionados ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

A co-administração de terfenadina está contra-indicada em doentes medicados com Diflucan em doses múltiplas iguais ou superiores a 400 mg por dia com base nos resultados de um estudo de interacção de doses múltiplas. A co-administração de outros fármacos que prolongam o intervalo QT e que são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP)3A4, tais como a cisaprida, astemizol, pimizida, quinidina e eritromicina está contra-indicada em doentes em tratamento com Diflucan (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 Diflucan não deve ser utilizado na *Tinea capitis*.

#### Criptococose

É limitada a evidência de eficácia do fluconazol no tratamento da Criptococose noutros locais (por ex., criptococose 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.

#### Sistema renal

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

#### Sistema hepatobiliar

O Diflucan 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 electrocardiograma. Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em doentes a receber tratamento com Diflucan. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos factores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações electrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição.

O Diflucan 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 contra-indicada (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).

#### Reacções dermatológicas

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reacções cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica. Os doentes com SIDA estão mais sujeitos a desenvolverem reacções 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 Diflucan 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 co-administração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

#### 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.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

#### É contra-indicada 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 co-administrados. 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 contra-indicado o tratamento concomitante com fluconazol e cisaprida (ver secção 4.3).

Terfenadina: Foram realizados estudos de interacção 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 contra-indicada a utilização concomitante de fluconazol em doses iguais ou superiores a 400 mg e terfenadina (ver secção 4.3). A co-administração 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 co-administração de fluconazol e astemizol está contra-indicada (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 contra-indicada a co-administração 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 contra-indicada a co-administração 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 co-administração de fluconazol e eritromicina está contra-indicada (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).

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 semi-vida do fluconazol. Em doentes a receber concomitantemente rifampicina, deve considerar-se um aumento da dose de fluconazol.

Estudos de interacção demonstraram que, quando o fluconazol por vial oral é co-administrado 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.

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 interacções observadas/documentadas abaixo indicadas, existe um risco de aumento da concentração plasmática de

outros compostos metabolizados pelo CYP2C9 e CYP3A4 co-administrados com fluconazol. Deste modo, deve-se ter precaução quando se utilizam estas 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 semi-vida (ver secção 4.3).

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 microgramas/kg) em voluntários saudáveis a AUC<sub>10</sub> 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 infectados normais e imunodeprimidos demonstrou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na infecção sistémica por *C. albicans*, nenhuma interacção na infecção intracraniana com *Cryptococcus neoformans*, e antagonismo dos dois fármacos na infecção sistémica com *A. Fumigatus*. Desconhece-se a significância clínica dos resultados obtidos nestes estudos.

Anticoagulantes: 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 acção), i.e 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 semi-vida 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 semi-vida 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, verapamil e felodipina) são metabolizadas 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 C<sub>max</sub> 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 interacção 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 co-administrado 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 detectar sintomas de miopatia e rabdomiólise e os níveis de creatinina quinase devem ser monitorizados. Deve-se descontinuar o tratamento com inibidores da HMG-CoA reductase se se observar um aumento acentuado da creatinina quinase ou se for diagnosticado ou houver suspeita de miopatia/rabdomiólise.

**Imunossuppressores (i.e. ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus):**

**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.

**Everolimus:** Apesar de não estar estudado *in vivo* ou *in vitro*, o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas do everolimus através da inibição do CYP3A4.

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

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

**Losartan:** O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito activo (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 esteróides (AINEs):** A  $C_{max}$  e AUC do flurbiprofeno aumentaram em 23% e 81%, respectivamente, quando co-administrado com o fluconazol comparativamente à administração isolada de flurbiprofeno. Analogamente, a  $C_{max}$  e AUC do isómero farmacologicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram 15% e 82%, respectivamente, quando o fluconazol foi co-administrado com ibuprofeno racémico (400 mg), comparativamente à administração isolada de ibuprofeno racémico.

Apesar de não ter sido especificamente estudado, o fluconazol tem potencial para aumentar a exposição sistémica de outros AINEs que são metabolizados pelo CYP2C9 (por ex. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). É recomendada uma monitorização frequente para a detecção de 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  $AUC_{24}$  da

fenitoína em 75% e  $C_{\min}$  em 128%. Com a co-administração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

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

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

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

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

Teofilina: Num estudo de interacção, 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.

Alcalóides de vinca: Apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcalóides de vinca (por ex. vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, 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 e CYP3A4): Co-administração 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 24h) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultaram num aumento na  $C_{\max}$  e AUC  $\tau$  do voriconazol numa média de 57 % (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. 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  $C_{\max}$  e AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semi-vida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente 128% após a terapêutica combinada com fluconazol. Os doentes a quem foi administrada esta combinação devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de reacções adversas com a zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

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 detectou 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 efectuado com 50 mg de fluconazol, enquanto que, com 200 mg diários, as AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, não parece provável que o tratamento com doses múltiplas de fluconazol nestas posologias produza efeito sobre a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia das orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-humeral) em crianças cujas mães foram tratadas durante pelo menos 3 meses ou mais, com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para o tratamento de micoses cocóides. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A não ser que seja estritamente necessário não devem ser utilizados na gravidez tratamentos de curta duração e doses padrão de fluconazol.

Não deve ser utilizado durante a gravidez fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamentos prolongados excepto para situações 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 afectou a fertilidade dos ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

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

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos do Diflucan 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 Diflucan e devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se alguns destes sistemas ocorrerem.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reacções 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.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com Diflucan 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).

<b>Classes de sistemas de órgão</b>	<b>Frequente</b>	<b>Pouco frequente</b>	<b>Raros</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia,
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Anafilaxia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia, sonolência	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias	Convulsões, parestesia, tonturas, alterações do paladar	Tremores
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	
<b>Cardiopatias</b>			<i>Torsade de pointes</i> (ver secção 4.4), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal, vômitos, diarreia, náuseas	Obstipação, dispepsia, flatulência, xerostomia	
<b>Afecções hepatobiliares</b>	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)	Falência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), alteração hepatocelular (ver secção 4.4)
<b>Afecções dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>	Erupção cutânea (ver secção 4.4)	Erupção iatrogénica (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido, sudorese aumentada	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> (ver secção 4.4), exantema-pustuloso agudo generalizado (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Mialgia	



<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga, mal-estar, astenia, febre	
---	--	-----------------------------------	--

#### População pediátrica

O padrão e a incidência de reacções adversas e alterações laboratoriais registados durante os ensaios clínicos em pediatria, excluindo a indicação candidíase genital, são comparáveis aos observados nos adultos.

#### **4.9 Sobredosagem**

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

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: Anti-micóticos para uso sistémico, derivados triazólicos.  
Código ATC: J02A C01

#### Mecanismo de acção

O fluconazol é um antifúngico triazólico. O seu mecanismo de acção 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 relacionado com a subsequente perda de ergosterol da membrana celular fúngica e pode ser responsável pela actividade anti-fúngica do fluconazol. O fluconazol demonstrou ser mais selectivo 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 afectar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteróides em mulheres com potencial para engravidar. Fluconazol 200 a 400 mg por dia não têm efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróis endógenos ou na resposta à estimulação da ACTH em voluntários masculinos saudáveis. Estudos de interacção com a antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afectam o seu metabolismo.

#### Susceptibilidade *in vitro*

*In vitro*, o fluconazol exhibe uma actividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* demonstra um amplo intervalo de susceptibilidade enquanto a *C. krusei* é resistente ao fluconazol.

O fluconazol também possui uma actividade *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 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 directa 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.

### Mecanismo(s) 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* excepto a *C. albicans*, que muitas vezes não são inerentemente susceptíveis ao fluconazol (por ex., *Candida krusei*). Tais casos 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 susceptibilidade *in vitro* e na resposta clínica o EUCAST-AFST (Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana – Subcomité de Avaliação de susceptibilidade 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 <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
<b>Fluconazol</b>	<b>2/4</b>	<b>IE</b>	<b>--</b>	<b>2/4</b>	<b>2/4</b>	<b>2/4</b>

S = Susceptível, 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 susceptibilidade 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 afectada 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 de equilíbrio de 90%. A administração de uma dose inicial (no dia 1), dupla da dose diária habitual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado de equilíbrio.

### Distribuição

O volume 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 cefalo-raquidiano são aproximadamente 80% dos correspondentes níveis plasmáticos.

São obtidas concentrações elevadas de fluconazol e acima das concentrações séricas no estrato córneo, na epiderme/derme e nas secreções sudoríparas écrinas. O fluconazol acumula-se no estrato córneo. A administração de uma dose de 50 mg de fluconazol, uma vez 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 microgramas/g.

A concentração de fluconazol nas unhas 4 meses após a administração de uma dose de 150 mg, uma vez por semana, era de 4,05 microgramas/g e 1,8 microgramas/g nas unhas saudáveis e doentes, respectivamente. 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 radioactiva, apenas 11% é excretado numa forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor selectivo das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19.

### Excreção

A semi-vida 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 forma inalterada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há indício de metabolitos na circulação.

A prolongada semi-vida de eliminação plasmática proporciona a 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 ( TFG < 20 ml/min) a semi-vida 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 semi-vida plasmática de eliminação média do fluconazol varia entre 15 a 18h e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Um tempo de semi-vida plasmático de eliminação mais elevado de aproximadamente 24 hours foi alcançado após uma dose única. Isto é comparável com a semi-vida 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 semi-vida (horas) foi de 74 (intervalo de 44-185) no dia 1, diminuindo ao longo do tempo para uma média de 53 (intervalo de 30-131) no dia 7 e de 47 (intervalo de 27-68) no dia 13. A área sob a curva (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  $C_{max}$  foi 1,54 microgramas/ml e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi  $76,4 \pm 20,3$  microgramas.h/ml, e a semi-vida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A co-administração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a  $C_{max}$ . Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperada inalterada na urina (0-24 h, 22%), e a depuração renal de fluconazol estimada (0,124 ml/min/kg) para os idosos, foram geralmente inferiores em relação aos valores em voluntários mais jovens. Assim, a alteração da distribuição do fluconazol nos idosos parece estar relacionada com a diminuição da função renal característica deste grupo.

### **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.

#### Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afectou 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 cranio-facial 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 nado-mortos e diminuição da sobrevivência neo-natal 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

### Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio  
Laurilsulfato de sódio

### Composição da cápsula:

Cápsulas de 50 mg

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Azul patenteado V (E131)

Cápsulas de 100 mg

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Eritrosina (E127)

Azul patenteado V (E131)

Cápsulas de 150 mg

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Azul patenteado V (E131)

Cápsulas de 200 mg

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Eritrosina (E127)

Carmim de índigo (E132)

### Tinta de impressão:

Shellac (verniz), óxido de ferro negro (E172), álcool butílico, álcool desidratado, água purificada, propilenoglicol, álcool desnaturado, álcool isopropílico, amónia concentrada, hidróxido de potássio.

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

5 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cápsulas de 50 e 150 mg: embalagens de blister de PVC transparente ou embalagens de blisters de PVC/PVDC branco opaco forrados com uma folha de alumínio.

Cápsulas de 100 e 200 mg: embalagens de blister de PVC transparente ou embalagens de blisters de PVC branco opaco forrados com uma folha de alumínio.

Cada embalagem contém 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ou 500 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência} [A ser completado nacionalmente].

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Diflucan e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/ml solução oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução oral contém 5 mg de fluconazol.

Excipiente(s): cada 1 ml também contém 0,1334 g de sacarose e 0,9635 de glicerol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução transparente, sem cor a ligeiramente amarela com uma viscosidade maior do que a água.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Diflucan está indicado nas seguintes infecções fúngicas (ver secção 5.1):

Diflucan 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 pela 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* quando o tratamento local não é apropriado.
- Dermatomicoses incluindo *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* e) e candidíase dérmica quando o tratamento sistémico é indicado.
- *Tinea unguium* (onicomicose) quando não são considerados apropriados outros fármacos.

Diflucan 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 infectados 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).

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

O Diflucan é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e profilaxia de candidiases em doentes imunocomprometidos. O Diflucan 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-infecciosa 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 severidade 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 activa desapareceu. Um período de tratamento inadequado pode levar à recorrência da infecção activa.

### Adultos

<b>Indicação</b>		<b>Posologia</b>	<b>Duração do tratamento</b>
<b>Criptococose</b>	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 em risco a vida 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
<b>Coccidioidomicose</b>		200 mg a 400 mg	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 meningica



<b>Candidíase invasiva</b>		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 de sinais e sintomas atribuíveis á candidemia.
<b>Tratamento da candidíase das mucosas</b>	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 mucocutânea	50 mg a 100 mg por dia	Até 28 dias. Períodos mais longos dependendo tanto da gravidade da infecção ou compromisso imunitário subjacente e infecção
<b>Prevenção da recidiva da candidíase das mucosas em doentes infectados com VIH e que têm um risco elevado de ter uma recidiva</b>	Candidíase orofaríngea	100 a 200 mg por dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefenido para doentes com supressão imune crónica
	Candidíase esofágica	100 mg a 200 mg por dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefenido para doentes com supressão imune crónica

<b>Candidíase genital</b>	Candidíase vaginal aguda Balanite por <i>Candida</i>	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
<b>Dermatomicoses</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , -infecções por <i>Candida</i>	150 mg uma vez por semana ou 50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas, na <i>tinea pedis</i> poderão ser necessárias até 6 semanas
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg uma vez por semana	1 a 3 semanas
		50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas
- <i>tinea unguium</i> (onicomicose)	150 mg uma vez por semana	O tratamento deve ser continuado até a unha infectada ser substituída (unha não infectada a crescer). O crescimento das unhas das mãos e dos pés normalmente necessitam de 3 a 6 meses e 6 a 12 meses, respectivamente. No entanto, a taxa de crescimento pode variar largamente entre os indivíduos e por idade. Após um longo tratamento eficaz de infecções crónicas, as unhas ocasionalmente ficam desfiguradas.	
<b>Profilaxia de infecções por <i>Candida</i> em doentes com uma neutropenia prolongada</b>		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 faz diálise, os doentes devem receber uma dose reduzida de acordo com a sua depuração da creatinina.

#### *Afecção hepática*

Estão disponíveis dados limitados em doentes com afecção hepática, 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 baseado na resposta clínica e micológica. O Diflucan 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 estados estacionários 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 <i>Candida</i> 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 actuais 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 Diflucan 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.

O Diflucan pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa, a compostos azólicos relacionados ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

A co-administração de terfenadina está contra-indicada em doentes medicados com Diflucan em doses múltiplas iguais ou superiores a 400 mg por dia com base nos resultados de um estudo de interacção de doses múltiplas. A co-administração de outros fármacos que prolongam o intervalo QT e que são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP)3A4, tais como a cisaprida, astemizol, pimizida, quinidina e eritromicina está contra-indicada 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 Diflucan não deve ser utilizado na *Tinea capitis*.

#### Criptococose

É limitada a evidência de eficácia do fluconazol no tratamento da Criptococose noutros locais (por ex., criptococose 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 *paracoccidiodomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* e *histoplasmosis*, o que impede recomendações de dose específicas.

#### Sistema renal

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

#### Sistema hepatobiliar

O Diflucan 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 electrocardiograma. Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em doentes a receber tratamento com Diflucan. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos factores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações electrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição.

O Diflucan 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 contra-indicada (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).

#### Reacções dermatológicas

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reacções cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica. Os doentes com SIDA estão mais sujeitos a desenvolverem reacções 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 Diflucan 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 co-administração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

## Excipientes

Diflucan solução oral contém glicerol. O glicerol pode causar dor de cabeça, distúrbios no estômago e diarreia (ver secção 4.8).

Diflucan solução oral contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

### É contra-indicada 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 co-administrados. 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 contra- indicado o tratamento concomitante com fluconazol e cisaprida (ver secção 4.3).

Terfenadina: Foram realizados estudos de interacção 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 contra-indicada a utilização concomitante de fluconazol em doses iguais ou superiores a 400 mg e terfenadina (ver secção 4.3). A co-administração 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 co-administração de fluconazol e astemizol está contra-indicada (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 contra-indicada a co-administração 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 contra-indicada a co-administração 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 co-administração de fluconazol e eritromicina está contra-indicada (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).

### 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 semi-vida do fluconazol. Em doentes a receber concomitantemente rifampicina, deve considerar-se um aumento da dose de fluconazol.

Estudos de interacção demonstraram que, quando o fluconazol por vial oral é co-administrado 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.

### 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 interacções observadas/documentadas abaixo indicadas, existe um risco de aumento da concentração plasmática de outros compostos metabolizados pelo CYP2C9 e CYP3A4 co-administrados com fluconazol. Deste modo, deve-se ter precaução quando se utilizam estas 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 semi-vida (ver secção 4.3).

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 microgramas/kg) em voluntários saudáveis a AUC<sub>10</sub> 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 infectados normais e imunodeprimidos demonstrou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na infecção sistémica por *C. albicans*, nenhuma interacção na infecção intracraniana com *Cryptococcus neoformans*, e antagonismo dos dois fármacos na infecção sistémica com *A. Fumigatus*. Desconhece-se a significância clínica dos resultados obtidos nestes estudos.

Anticoagulantes: 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 acção), i.e 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 semi-vida 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 semi-vida 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, verapamil e felodipina) são metabolizadas 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  $C_{max}$  e AUC do celecoxib aumentou em 68% e 134%, respectivamente. Pode ser necessário a utilização de metade da dose de celecoxib quando combinado com fluconazol.

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

Imunossuppressores (i.e. ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus):

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.

Everolimus: Apesar de não estar estudado *in vivo* ou *in vitro*, o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas do everolimus através da inibição do CYP3A4.

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

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

Losartan: O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito activo (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 esteróides (AINEs): A  $C_{max}$  e AUC do flurbiprofeno aumentaram em 23% e 81%, respectivamente, quando co-administrado com o fluconazol comparativamente à administração isolada de flurbiprofeno. Analogamente, a  $C_{max}$  e AUC do isómero farmacologicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram 15% e 82%, respectivamente, quando o fluconazol foi co-administrado com ibuprofeno racémico (400 mg), comparativamente à administração isolada de ibuprofeno racémico.

Apesar de não ter sido especificamente estudado, o fluconazol tem potencial para aumentar a exposição sistémica de outros AINEs que são metabolizados pelo CYP2C9 (por ex. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). É recomendada uma monitorização frequente para a detecção de 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  $AUC_{24}$  da fenitoína em 75% e  $C_{min}$  em 128%. Com a co-administração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

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

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

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

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

Teofilina: Num estudo de interacção, 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.

Alcalóides de vinca: Apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcalóides de vinca (por ex. vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, 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 e CYP3A4): Co-administração 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 24h) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultaram num aumento na  $C_{max}$  e AUC  $\tau$  do voriconazol numa média de 57 % (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. 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  $C_{max}$  e AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semi-vida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente 128% após a terapêutica combinada com fluconazol. Os doentes a quem foi administrada esta combinação devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de reacções adversas com a zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

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 detectou interacção 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 efectuado com 50 mg de fluconazol, enquanto que, com 200 mg diários, as AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, não parece provável que o tratamento com doses múltiplas de fluconazol nestas posologias produza efeito sobre a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia das orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-humeral) em crianças cujas mães foram tratadas durante pelo menos 3 meses ou mais, com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para o tratamento de micoses cocóides. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A não ser que seja estritamente necessário não devem ser utilizados na gravidez tratamentos de curta duração e doses padrão de fluconazol.

Não deve ser utilizado durante a gravidez fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamentos prolongados excepto para situações 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 afectou a fertilidade dos ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

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

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos do Diflucan 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 Diflucan e devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se alguns destes sistemas ocorrerem.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções 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.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com Diflucan 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 órgão	Frequente	Pouco frequente	Raros
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia,
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Anafilaxia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia, sonolência	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias	Convulsões, parestesia, tonturas, alterações do paladar	Tremores
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	
<b>Cardiopatias</b>			<i>Torsade de pointes</i> (ver secção 4.4), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal, vômitos, diarreia, náuseas	Obstipação, dispepsia, flatulência, xerostomia	
<b>Afecções hepatobiliares</b>	Alanina aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), aspartato aminotransferase aumentada (ver secção 4.4), fosfatase alcalina sérica aumentada	Colestase (ver secção 4.4), icterícia (ver secção 4.4), bilirrubina aumentada (ver secção 4.4)	Falência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), alteração hepatocelular (ver secção 4.4)

	(ver secção 4.4)		
<b>Afecções dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>	Erupção cutânea (ver secção 4.4)	Erupção iatrogénica (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido, sudorese aumentada	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> (ver secção 4.4), exantema-pustuloso agudo generalizado (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Mialgia	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga, mal-estar, astenia, febre	

#### População pediátrica

O padrão e a incidência de reacções adversas e alterações laboratoriais registados durante os ensaios clínicos em pediatria, excluindo a indicação candidíase genital, são comparáveis aos observados nos adultos.

#### **4.9 Sobredosagem**

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

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: Anti-micóticos para uso sistémico, derivados triazólicos.

Código ATC: J02A C01

#### Mecanismo de acção

O fluconazol é um antifúngico triazólico. O seu mecanismo de acção 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 relacionado com a subsequente perda de ergosterol da membrana celular fúngica e pode ser responsável pela actividade anti-fúngica do fluconazol. O fluconazol demonstrou ser mais selectivo 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 afectar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteróides em mulheres com potencial para engravidar. Fluconazol 200 a 400 mg por dia não têm efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróis endógenos ou na resposta à estimulação da ACTH em voluntários masculinos saudáveis. Estudos de interacção com a antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afectam o seu metabolismo.

### Susceptibilidade *in vitro*

*In vitro*, o fluconazol exibe uma actividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* demonstra um amplo intervalo de susceptibilidade enquanto a *C. krusei* é resistente ao fluconazol.

O fluconazol também possui uma actividade *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 directa 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.

### Mecanismo(s) 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* excepto a *C. albicans*, que muitas vezes não são inerentemente susceptíveis ao fluconazol (por ex., *Candida krusei*). Tais casos 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 susceptibilidade *in vitro* e na resposta clínica o EUCAST-AFST (Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana – Subcomité de Avaliação de susceptibilidade 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 = Susceptível, 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 susceptibilidade 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 afectada 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 de equilíbrio de 90%. A administração de uma dose inicial (no dia 1), dupla da dose diária habitual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado de equilíbrio.

### Distribuição

O volume 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 cefalo-raquidiano são aproximadamente 80% dos correspondentes níveis plasmáticos.

São obtidas concentrações elevadas de fluconazol e acima das concentrações séricas no estrato córneo, na epiderme/derme e nas secreções sudoríparas écrinas. O fluconazol acumula-se no estrato córneo. A administração de uma dose de 50 mg de fluconazol, uma vez 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 microgramas/g.

A concentração de fluconazol nas unhas 4 meses após a administração de uma dose de 150 mg, uma vez por semana, era de 4,05 microgramas/g e 1,8 microgramas/g nas unhas saudáveis e doentes, respectivamente. 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 radioactiva, apenas 11% é excretado numa forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor selectivo das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19.

### Excreção

A semi-vida 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 forma inalterada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há indício de metabolitos na circulação.

A prolongada semi-vida de eliminação plasmática proporciona a 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 (TFG < 20 ml/min) a semi-vida 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 semi-vida plasmática de eliminação média do fluconazol varia entre 15 a 18h e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Um tempo de semi-vida plasmático de eliminação mais elevado de aproximadamente 24 hours foi alcançado após uma dose única. Isto é comparável com a semi-vida 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 semi-vida (horas) foi de 74 (intervalo de 44-185) no dia 1, diminuindo ao longo do tempo para uma média de 53 (intervalo de 30-131) no dia 7 e de 47 (intervalo de 27-68) no dia 13. A área sob a curva (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  $C_{max}$  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 semi-vida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A co-administração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a  $C_{max}$ . Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperada inalterada na urina (0-24 h, 22%), e a depuração renal de fluconazol estimada (0,124 ml/min/kg) para os idosos, foram geralmente inferiores em relação aos valores em voluntários mais jovens. Assim, a alteração da distribuição do fluconazol nos idosos parece estar relacionada com a diminuição da função renal característica deste grupo.

## **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.

### Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afectou 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 embriofetividade em ratos e as anormalidades fetais incluíram costelas onduladas, fenda palatina e ossificação cranio-facial 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 nado-mortos e diminuição da sobrevivência neo-natal 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**

Sacarose  
Glicerol 85%  
Água purificada  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Citrato de sódio  
Aroma líquido de cereja

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

Uma vez aberto, o Diflucan deve ser utilizado no máximo de 30 dias.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro âmbar Tipo III de 180 ml com tampa de alumínio.

É também fornecido um copo doseador de 20 ml.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não utilizar o medicamento se notar sinais de deterioração tais como, odor invulgar, alteração da cor do medicamento, partículas visíveis ou cristalização.

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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



[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}[A ser completado nacionalmente]

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Diflucan e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg/ml pó para suspensão oral  
Diflucan e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de suspensão reconstituída contém 10 mg de fluconazol.  
Excipiente: 0,58 g de sacarose por 1 ml de suspensão reconstituída.

1 ml de suspensão reconstituída contém 40 mg de fluconazol.  
Excipiente: 0,55 g de sacarose por 1 ml de suspensão reconstituída.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó para suspensão oral branco a esbranquiçado que origina, após reconstituição, uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Diflucan está indicado nas seguintes infecções fúngicas (ver secção 5.1):

Diflucan 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 provocado 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* 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.

Diflucan 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 infectados 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).

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

O Diflucan é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e profilaxia de candidiases em doentes imunocomprometidos. O Diflucan 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-infecciosa 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 severidade 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 activa desapareceu. Um período de tratamento inadequado pode levar à recorrência da infecção activa.

### Adultos

<b>Indicação</b>		<b>Posologia</b>	<b>Duração do tratamento</b>
<b>Criptococose</b>	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 em risco a vida a dose pode ser aumentada para 800 mg
	Tratamento de manutenção para prevenir recidiva de meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrências	200 mg por dia	Indefinidamente a uma dose diária de 200 mg
<b>Coccidioidomicose</b>		200 mg a 400 mg	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 meningica

<b>Candidíase invasiva</b>		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 de sinais e sintomas atribuíveis á candidemia.
<b>Tratamento da candidíase das mucosas</b>	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 mucocutânea	50 mg a 100 mg por dia	Até 28 dias. Períodos mais longos dependendo tanto da gravidade da infecção ou compromisso imunitário subjacente e infecção
<b>Prevenção da recidiva da candidíase das mucosas em doentes infectados com VIH e que têm um risco elevado de ter uma recidiva</b>	Candidíase orofaríngea	100 a 200 mg por dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefenido para doentes com supressão imune crónica
	Candidíase esofágica	100 mg a 200 mg por dia ou 200 mg 3 vezes por semana	Um período indefenido para doentes com supressão imune crónica

<b>Candidíase genital</b>	Candidíase vaginal aguda Balanite por <i>Candida</i>	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
<b>Dermatomicoses</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , -infecções por <i>Candida</i>	150 mg uma vez por semana ou 50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas, na <i>tinea pedis</i> poderão ser necessárias até 6 semanas
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg a 400 mg uma vez por semana	1 a 3 semanas
		50 mg uma vez por dia	2 a 4 semanas
- <i>tinea unguium</i> (onicomicose)	150 mg uma vez por semana	O tratamento deve ser continuado até a unha infectada ser substituída (unha não infectada a crescer). O crescimento das unhas das mãos e dos pés normalmente necessitam de 3 a 6 meses e 6 a 12 meses, respectivamente. No entanto, a taxa de crescimento pode variar largamente entre os indivíduos e por idade. Após um longo tratamento eficaz de infecções crónicas, as unhas ocasionalmente ficam desfiguradas.	
<b>Profilaxia de infecções por <i>Candida</i> em doentes com uma neutropenia prolongada</b>		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 faz diálise, os doentes devem receber uma dose reduzida de acordo com a sua depuração da creatinina.

#### *Afecção hepática*

Estão disponíveis dados limitados em doentes com afecção hepática, 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 baseado na resposta clínica e micológica. O Diflucan 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 estados estacionários 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 <i>Candida</i> 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 actuais 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).

<b>Grupo de idades</b>	<b>Posologia</b>	<b>Recomendação</b>
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 Diflucan 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.

O Diflucan pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos.

Para instruções sobre a reconstituição do pó para suspensão oral, (ver secção 6.6). Após reconstituição a suspensão reconstituída irá dar uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa, a compostos azólicos relacionados ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

A co-administração de terfenadina está contra-indicada em doentes medicados com Diflucan em doses múltiplas iguais ou superiores a 400 mg por dia com base nos resultados de um estudo de interacção de doses múltiplas. A co-administração de outros fármacos que prolongam o intervalo QT e que são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP)3A4, tais como a cisaprida, astemizol, pimizida, quinidina e eritromicina está contra-indicada 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 Diflucan não deve ser utilizado na *Tinea capitis*.

#### Criptococose

É limitada a evidência de eficácia do fluconazol no tratamento da Criptococose noutros locais (por ex., criptococose 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.

#### Sistema renal

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

#### Sistema hepatobiliar

O Diflucan 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 electrocardiograma. Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em doentes a receber tratamento com Diflucan. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos factores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações electrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição.

O Diflucan 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 contra-indicada (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).

#### Reacções dermatológicas

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reacções cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica. Os doentes com SIDA estão mais sujeitos a desenvolverem reacções 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 forte do CYP2C9 e um inibidor moderado do CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor do CYP2C19. Os doentes tratados com Diflucan 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 co-administração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

#### Excipientes

Diflucan pó para suspensão oral contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.



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

##### É contra-indicada 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 co-administrados. 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 contra-indicado 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 contra-indicada a utilização concomitante de fluconazol em doses iguais ou superiores a 400 mg e terfenadina (ver secção 4.3). A co-administração 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 co-administração de fluconazol e astemizol está contra-indicada (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 contra-indicada a co-administração 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 contra-indicada a co-administração 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 co-administração de fluconazol e eritromicina está contra-indicada (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).

##### 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 semi-vida 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 co-administrado 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.

#### 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 co-administrados 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 semi-vida (ver secção 4.3).

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 microgramas/kg) em voluntários saudáveis a AUC<sub>10</sub> 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 infectados 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 *A. 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 acção), i.e 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 semi-vida 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 semi-vida 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, verapamil e felodipina) são metabolizadas 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  $C_{max}$  e AUC do celecoxib aumentou em 68% e 134%, respectivamente. Pode ser necessário a utilização de metade da dose de celecoxib quando combinado com fluconazol.

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

Imunossuppressores (i.e. ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus):

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.

Everolimus: Apesar de não estar estudado *in vivo* ou *in vitro*, o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas do everolimus através da inibição do CYP3A4.

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

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

Losartan: O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito activo (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 esteróides (AINEs): A  $C_{max}$  e AUC do flurbiprofeno aumentaram em 23% e 81%, respectivamente, quando co-administrado com o fluconazol comparativamente à administração isolada de flurbiprofeno. Analogamente, a  $C_{max}$  e AUC do isómero farmacologicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram 15% e 82%, respectivamente, quando o fluconazol foi co-administrado com ibuprofeno racémico (400 mg), comparativamente à administração isolada de ibuprofeno racémico.

Apesar de não ter sido especificamente estudado, o fluconazol tem potencial para aumentar a exposição sistêmica de outros AINEs que são metabolizados pelo CYP2C9 (por ex. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). É recomendada uma monitorização frequente para a detecção 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 AUC<sub>24</sub> da fenitoína em 75% e C<sub>min</sub> em 128%. Com a co-administração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

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

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

**Saquinavir:** O fluconazol aumenta a AUC e C<sub>max</sub> do saquinavir em aproximadamente 50% e 55%, respectivamente, devido à inibição do metabolismo hepático do saquinavir pelo CYP3A4 e inibição da glicoproteína P. Não foi estudada a interacção saquinavir/ritonavir que poderá ser mais marcada. Pode ser necessário o ajuste posológico de saquinavir.

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

**Teofilina:** Num estudo de interacção, 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.

**Alcalóides de vinca:** Apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcalóides de vinca (por ex. vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, 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 e CYP3A4): Co-administração 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 24h) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultaram num aumento na C<sub>max</sub> e AUC<sub>τ</sub> do voriconazol numa média de 57 % (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC 90%: 40%, 128%), respectivamente. 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  $C_{max}$  e AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semi-vida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente 128% após a terapêutica combinada com fluconazol. Os doentes a quem foi administrada esta combinação devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de reacções adversas com a zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

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 detectou interacção 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 efectuado com 50 mg de fluconazol, enquanto que, com 200 mg diários, as AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, não parece provável que o tratamento com doses múltiplas de fluconazol nestas posologias produza efeito sobre a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia das orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-humeral) em crianças cujas mães foram tratadas durante pelo menos 3 meses ou mais, com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para o tratamento de micoses cocóides. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A não ser que seja estritamente necessário não devem ser utilizados na gravidez tratamentos de curta duração e doses padrão de fluconazol.

Não deve ser utilizado durante a gravidez fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamentos prolongados excepto para situações 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 afectou a fertilidade dos ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

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

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos do Diflucan 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 Diflucan e devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se alguns destes sistemas ocorrer.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com Diflucan 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 órgão	Frequente	Pouco frequente	Raros
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia,
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Anafilaxia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia, sonolência	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias	Convulsões, parestesia, tonturas, alterações do paladar	Tremores
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	
<b>Cardiopatias</b>			<i>Torsade de pointes</i> (ver secção 4.4), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal, vómitos, diarreia, náuseas	Obstipação, dispepsia, flatulência, xerostomia	
<b>Afecções hepatobiliares</b>	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)	Falência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), alteração hepatocelular (ver secção 4.4)
<b>Afecções dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>	Erupção cutânea (ver secção 4.4)	Erupção iatrogénica (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4), prurido, sudorese	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> (ver secção 4.4)

		aumentada	4.4), exantema-pustuloso agudo generalizado (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Mialgia	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga, mal-estar, astenia, febre	

#### População pediátrica

O padrão e a incidência de reacções adversas e alterações laboratoriais registados durante os ensaios clínicos em pediatria, excluindo a indicação candidíase genital, são comparáveis aos observados nos adultos.

#### **4.9 Sobredosagem**

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

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: Anti-micóticos para uso sistémico, derivados triazólicos

Código ATC: J02A C01

#### Mecanismo de acção

O fluconazol é um antifúngico triazólico. O seu mecanismo de acção 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 relacionado com a subsequente perda de ergosterol da membrana celular fúngica e pode ser responsável pela actividade anti-fúngica do fluconazol. O fluconazol demonstrou ser mais selectivo 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 afectar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteróides em mulheres com potencial para engravidar. Fluconazol 200 a 400 mg por dia não têm efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróis endógenos ou na resposta à estimulação da ACTH em voluntários masculinos saudáveis. Estudos de interacção com a antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afectam o seu metabolismo.

#### Susceptibilidade *in vitro*

*In vitro*, o fluconazol exibe uma actividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* demonstra um amplo intervalo de susceptibilidade enquanto a *C. krusei* é resistente ao fluconazol.

O fluconazol também possui uma actividade *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 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 directa 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.

#### Mecanismo(s) 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* excepto a *C. albicans*, que muitas vezes não são inerentemente susceptíveis ao fluconazol (por ex., *Candida krusei*). Tais casos 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 susceptibilidade *in vitro* e na resposta clínica o EUCAST-AFST (Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana – Subcomité de Avaliação de susceptibilidade 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	<i>Breakpoints</i> relacionados com espécies (S</R>)					<i>Breakpoints</i> não relacionados com espécies
	A					
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	S</R>
<b>Fluconazol</b>	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 susceptibilidade 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 afectada 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 de equilíbrio de 90%. A administração de uma dose inicial (no dia 1), dupla da dose diária habitual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado de equilíbrio.

#### Distribuição

O volume 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 cefalo-raquidiano são aproximadamente 80% dos correspondentes níveis plasmáticos.

São obtidas concentrações elevadas de fluconazol e acima das concentrações séricas no estrato córneo, na epiderme/derme e nas secreções sudoríparas écrinas. O fluconazol acumula-se no estrato córneo. A administração de uma dose de 50 mg de fluconazol, uma vez 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 microgramas/g.

A concentração de fluconazol nas unhas 4 meses após a administração de uma dose de 150 mg, uma vez por semana, era de 4,05 microgramas/g e 1,8 microgramas/g nas unhas saudáveis e doentes, respectivamente. 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 radioactiva, apenas 11% é excretado numa forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor selectivo das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19.

#### Excreção

A semi-vida 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 forma inalterada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há indício de metabolitos na circulação.

A prolongada semi-vida de eliminação plasmática proporciona a 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 ( TFG < 20 ml/min) a semi-vida 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 semi-vida plasmática de eliminação média do fluconazol varia entre 15 a 18h e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Um tempo de semi-vida plasmático de eliminação mais elevado de aproximadamente 24 hours foi alcançado após uma dose única. Isto é comparável com a semi-vida 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 semi-vida (horas) foi de 74 (intervalo de 44-185) no dia 1, diminuindo ao longo do tempo para uma média de 53 (intervalo de 30-131) no dia 7 e de 47 (intervalo de 27-68) no dia 13. A área sob a curva (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  $C_{max}$  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 semi-vida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A co-administração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a  $C_{max}$ . Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperada inalterada na urina (0-24 h, 22%), e a depuração renal de fluconazol estimada (0,124 ml/min/kg) para os idosos, foram geralmente inferiores em relação aos valores em voluntários mais jovens. Assim, a alteração da distribuição do fluconazol nos idosos parece estar relacionada com a diminuição da função renal característica deste grupo.

### **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.

#### Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afectou 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 cranio-facial 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 nado-mortos e diminuição da sobrevivência neo-natal 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**

Sacarose  
Sílica coloidal anidra  
Dióxido de titânio (E171)  
Goma xantana  
Citrato de sódio  
Ácido cítrico anidro  
Benzoato de sódio  
Aroma natural de laranja (contém óleo de laranja e maltodextrina)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

O prazo de validade do pó para suspensão oral é de 24 meses.

O prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias.

Suspensão reconstituída: conservar a temperatura inferior a 30°C, não congelar.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Pó para suspensão oral 10 mg/ml e 40 mg/ml (frasco de 60 ml): Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Pó para suspensão oral 10 mg/ml (frasco de 175 ml): Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter o frasco bem fechado.

Para precauções de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de 60 ml e 175 ml de polietileno de alta densidade (HDPE) com qualquer um dos fechos tampa de plástico resistente a crianças ou tampa de alumínio, contendo um pó para suspensão oral branco a esbranquiçado que fornece uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja depois de reconstituído.

#### **Diflucan e nomes associados 10 mg/ml pó para suspensão oral:**

Um frasco de 60 ml contém 24,4 g de pó para suspensão oral. Após a reconstituição o volume da suspensão é 40 ml, fornecendo um volume utilizável de 35 ml.

Um frasco de 175 ml contém 67,1 g de pó para suspensão oral. Após a reconstituição o volume da suspensão é 110 ml, fornecendo um volume utilizável de 100 ml.

#### **Diflucan e nomes associados 40 mg/ml pó para suspensão oral:**

Um frasco de 60 ml contém 24,4 g de pó para suspensão oral. Após a reconstituição o volume da suspensão é 40 ml, fornecendo um volume utilizável de 35 ml.

Podem não estar comercializadas todas as apresentações.

Pode também ser fornecida uma colher de medição de 5 ml e/ou uma seringa graduada de 5 ml com um adaptador com o frasco de 60 ml.

Um copo doseador é fornecido com o frasco de 175 ml.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Instruções para preparar a suspensão:

A suspensão reconstituída irá dar uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

### Frasco de 60 ml:

1. Bata no frasco para libertar o pó
2. Adicione uma pequena quantidade de água destilada e agite vigorosamente. Adicione água até à marca indicada no rótulo do frasco (isto corresponde a adicionar 24 ml de água)
3. Agite bem durante 2 a 3 minutos de modo a obter uma suspensão bem misturada.
4. Escreva a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias).

### Frasco de 175 ml:

1. Bata no frasco para libertar o pó
2. Meça 66 ml de água destilada e adicione a água ao frasco.
3. Agite bem durante 1 a 2 minutos de modo a obter uma suspensão bem misturada.
4. Escreva a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias).

Instruções para utilização:

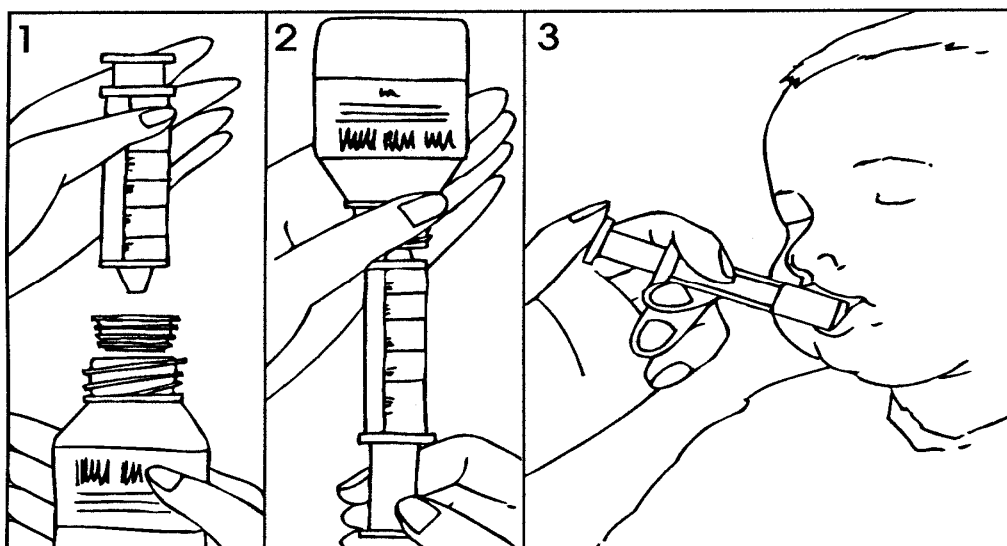
Antes de cada utilização, agite o frasco fechado da suspensão.

### **Instruções para utilização da seringa doseadora pediátrica:**

Agite bem a suspensão já preparada.

1. Abra o frasco (tampa com sistema de segurança);
  2. Adapte a seringa ao frasco encaixando o adaptador que se encontra associado à extremidade da seringa no gargalo do frasco (1,2- ver Fig. 1);
  3. Inverta o frasco e retire a quantidade de suspensão prescrita pelo médico (Fig. 2). As graduações na seringa são mostradas em ml.
- Não deve ser excedida a dose máxima do adulto nas crianças (ver secção 4.2).

4. Retire a seringa do frasco;
5. Para crianças mais pequenas, o medicamento pode ser administrado directamente na boca da criança com a seringa. Para tal mantenha a criança direita, coloque cuidadosamente a extremidade da seringa na boca orientando-a no sentido da bochecha e injecte lentamente a suspensão (Fig.3). Para crianças mais velhas, a suspensão pode ser colocada numa colher e ingerida pela criança.
6. Lave a seringa após utilização.
7. Feche o frasco com a tampa com sistema de segurança; o adaptador permanecerá no gargalo do frasco.



Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Qualquer suspensão remanescente deve ser eliminada 28 dias após a reconstituição.

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}[A ser completado nacionalmente]

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 2 mg/ml solução para perfusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 25 ml de solução para perfusão contém 50 mg de fluconazol.

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

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

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

Cada ml contém 2 mg de fluconazol.

Excipiente: cada ml também contém 9 mg de cloreto de sódio (equivalente a 0,154 mmol de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução transparente, incolor sem partículas visíveis.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Diflucan está indicado nas seguintes infecções fúngicas (ver secção 5.1):

Diflucan está indicado nos adultos para o tratamento de:

- Meningite criptocócica (ver secção 4.4).
- Coccidioidomicose (ver secção 4.4).
- Candidíase das mucosas incluindo candidíase orofaríngea, esofágica, candidúria e a candidíase crónica mucocutânea.
- Candidíase oral crónica atrófica (lesão bucal provocado por prótese dentária) se a higiene dentária ou tratamento tópico são insuficientes.

**Diflucan 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 infectados com o VIH que estão em alto risco de terem uma recidiva.
- 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).

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

O Diflucan é utilizado para o tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica), candidíase invasiva, meningite criptocócica e profilaxia de candidíases em doentes imunocomprometidos. O Diflucan 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-infecciosa 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 severidade 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 activa desapareceu. Um período de tratamento inadequado pode levar à recorrência da infecção activa.

### Adultos

Indicação		Posologia	Duração do tratamento
<b>Criptococose</b>	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 em risco a vida 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
<b>Coccidioidomicose</b>		200 mg a 400 mg	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 meningica
<b>Candidíase invasiva</b>		Dose de carga: 800 mg no Dia 1 Dose subsequente: 400 mg por dia	No geral a duração de tratamento recomendada para a candidémia é de 2 semanas após o primeiro resultado negativo da cultura do sangue e resolução de sinais e sintomas atribuíveis á candidémia.

<b>Tratamento da candidíase das mucosas</b>	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 mucocutânea	50 mg a 100 mg por dia	Até 28 dias. Períodos mais longos dependendo tanto da gravidade da infecção ou compromisso imunitário subjacente e infecção
<b>Prevenção da recidiva da candidíase das mucosas em doentes infectados com VIH e que têm um risco elevado de ter uma recidiva</b>	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
<b>Profilaxia de infeções por <i>Candida</i> em doentes com uma neutropenia prolongada</b>		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*



Diflucan é predominantemente excretado pela urina sob a forma de substância activa inalterada. 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 faz diálise, os doentes devem receber uma dose reduzida de acordo com a sua depuração da creatinina.

#### *Afecção hepática*

Estão disponíveis dados limitados em doentes com afecção hepática, 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 baseado na resposta clínica e micológica. O Diflucan 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 estados estacionários 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 <i>Candida</i> 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 prescriptor 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.

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

A perfusão intravenosa deve ser administrada a uma velocidade que não exceda os 10 ml/minuto. O Diflucan é formulado numa solução de soro fisiológico 9 mg/ml (0.9%) para perfusão, cada 200 mg (frasco de 100 ml) contém 15 mmol cada de Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>. Pela razão do Diflucan estar disponível como uma solução diluída de cloreto de sódio, em doentes que requerem restrição de líquidos ou sódio, deve-se ter precaução na velocidade de administração da solução.

### 4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa, a compostos azólicos relacionados ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

A co-administração de terfenadina está contra-indicada em doentes medicados com Diflucan em doses múltiplas iguais ou superiores a 400 mg por dia com base nos resultados de um estudo de interacção de doses múltiplas. A co-administração de outros fármacos que prolongam o intervalo QT e que são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP)3A4, tais como a cisaprida, astemizol, pimizida, quinidina e eritromicina está contra-indicada em doentes em tratamento com Diflucan (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 Diflucan não deve ser utilizado na *Tinea capitis*.

#### Criptococose

É limitada a evidência de eficácia do fluconazol no tratamento da Criptococose noutros locais (por ex., criptococose 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.

#### Sistema renal

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

#### Sistema hepatobiliar

### O Diflucan deve ser administrado com precaução a doentes com disfunção hepática.

O Diflucan 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 electrocardiograma. Durante a vigilância pós-comercialização ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* em doentes a receber tratamento com Diflucan. Estes casos incluíram indivíduos gravemente doentes com múltiplos factores de risco, tais como doença cardíaca estrutural, alterações electrolíticas e medicação concomitante, que podem ter tido alguma contribuição.

O Diflucan 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 contra-indicada (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).

### Reacções dermatológicas

Durante o tratamento com fluconazol, os doentes raramente desenvolveram reacções cutâneas esfoliativas, tais como a síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica. Os doentes com SIDA estão mais sujeitos a desenvolverem reacções 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 Diflucan 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 co-administração de fluconazol em doses inferiores a 400 mg por dia com terfenadina deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.3 e 4.5).

### Excipientes

Este medicamento contém 0,154 mmol de sódio por ml. Deve ser tido em consideração para doentes que tenham uma dieta restrita em sal.

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

##### É contra-indicada 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 co-administrados. 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 contra-indicado 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 contra-indicada a utilização concomitante de fluconazol em doses iguais ou superiores a 400 mg e terfenadina (ver secção 4.3). A co-administração 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 co-administração de fluconazol e astemizol está contra-indicada (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 contra-indicada a co-administração 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 contra-indicada a co-administração 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 co-administração de fluconazol e eritromicina está contra-indicada (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).

##### 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 semi-vida 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 co-administrado 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.

#### 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 co-administrados 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 semi-vida (ver secção 4.3).

Alfentanilo: Durante o tratamento concomitante de fluconazol (400 mg) e alfentanilo intravenoso (20 microgramas/kg) em voluntários saudáveis a AUC<sub>10</sub> 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 infectados 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 *A. 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 acção), i.e 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 semi-vida 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 semi-vida 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, verapamil e felodipina) são metabolizadas 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  $C_{max}$  e AUC do celecoxib aumentou em 68% e 134%, respectivamente. Pode ser necessário a utilização de metade da dose de celecoxib quando combinado com fluconazol.

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

Imunossuppressores (i.e. ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus):

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.

Everolimus: Apesar de não estar estudado *in vivo* ou *in vitro*, o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas do everolimus através da inibição do CYP3A4.

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

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

Losartan: O fluconazol inibe o metabolismo do losartan no seu metabolito activo (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 esteróides (AINEs): A  $C_{max}$  e AUC do flurbiprofeno aumentaram em 23% e 81%, respectivamente, quando co-administrado com o fluconazol comparativamente à administração isolada de flurbiprofeno. Analogamente, a  $C_{max}$  e AUC do isómero farmacologicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaram 15% e 82%, respectivamente, quando o fluconazol foi co-

administrado com ibuprofeno racémico (400 mg), comparativamente à administração isolada de ibuprofeno racémico.

Apesar de não ter sido especificamente estudado, o fluconazol tem potencial para aumentar a exposição sistémica de outros AINEs que são metabolizados pelo CYP2C9 (por ex. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). É recomendada uma monitorização frequente para a detecção de 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  $AUC_{24}$  da fenitoína em 75% e  $C_{min}$  em 128%. Com a co-administração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorizados de modo a evitar concentrações tóxicas.

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

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

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

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

Teofilina: Num estudo de interacção, 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.

Alcalóides de vinca: Apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcalóides de vinca (por ex. vincristina e vinblastina) e originar neurotoxicidade, 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 e CYP3A4): Co-administração 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 24h) a 8 indivíduos masculinos saudáveis resultaram num aumento na  $C_{max}$  e AUC  $\tau$  do voriconazol numa média de 57 % (IC 90%: 20%, 107%) e 79% (IC

90%: 40%, 128%), respectivamente. 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  $C_{max}$  e AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, devido a uma diminuição aproximadamente de 45% da depuração da zidovudina administrada oralmente. A semi-vida da zidovudina foi também prolongada em aproximadamente 128% após a terapêutica combinada com fluconazol. Os doentes a quem foi administrada esta combinação devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de reacções adversas com a zidovudina. Deve ser considerada a redução posológica da zidovudina.

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 detectou interacção 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 efectuado com 50 mg de fluconazol, enquanto que, com 200 mg diários, as AUC do etinilestradiol e do levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, não parece provável que o tratamento com doses múltiplas de fluconazol nestas posologias produza efeito sobre a eficácia dos contraceptivos orais combinados.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia das orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-humeral) em crianças cujas mães foram tratadas durante pelo menos 3 meses ou mais, com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para o tratamento de micoses cocóides. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A não ser que seja estritamente necessário não devem ser utilizados na gravidez tratamentos de curta duração e doses padrão de fluconazol.

Não deve ser utilizado durante a gravidez fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamentos prolongados excepto para situações 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 afectou a fertilidade dos ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

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



Não foram efectuados estudos sobre os efeitos do Diflucan 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 Diflucan e devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se alguns destes sistemas ocorrerem.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com Diflucan 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 órgão	Frequente	Pouco frequente	Raros
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Anemia	Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia,
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Anafilaxia
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Diminuição do apetite	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia, sonolência	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias	Convulsões, parestesia, tonturas, alterações do paladar	Tremores
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	
<b>Cardiopatias</b>			<i>Torsade de pointes</i> (ver secção 4.4), prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal, vómitos, diarreia, náuseas	Obstipação, dispepsia, flatulência, xerostomia	
<b>Afecções hepatobiliares</b>	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)	Falência hepática (ver secção 4.4), necrose hepatocelular (ver secção 4.4), hepatite (ver secção 4.4), alteração hepatocelular (ver secção 4.4)
<b>Afecções dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>	Erupção cutânea (ver secção 4.4)	Erupção iatrogénica (ver secção 4.4), urticária (ver secção 4.4)	Necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4), síndrome de <i>Stevens-</i>

		4.4), prurido, sudorese aumentada	<i>Johnson</i> (ver secção 4.4), exantema-pustuloso agudo generalizado (ver secção 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Mialgia	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga, mal-estar, astenia, febre	

#### População pediátrica

O padrão e a incidência de reacções adversas e alterações laboratoriais registados durante os ensaios clínicos em pediatria, excluindo a indicação candidíase genital, são comparáveis aos observados nos adultos.

#### **4.9 Sobredosagem**

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

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: Anti-micóticos para uso sistémico, derivados triazólicos. .  
Código ATC: J02A C01

#### Mecanismo de acção

O fluconazol é um antifúngico triazólico. O seu mecanismo de acção 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 relacionado com a subsequente perda de ergosterol da membrana celular fúngica e pode ser responsável pela actividade anti-fúngica do fluconazol. O fluconazol demonstrou ser mais selectivo 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 afectar as concentrações plasmáticas da testosterona nos homens ou as concentrações de esteróides em mulheres com potencial para engravidar. Fluconazol 200 a 400 mg por dia não têm efeito clinicamente significativo nos níveis de esteróis endógenos ou na resposta à estimulação da ACTH em voluntários masculinos saudáveis. Estudos de interacção com a antipirina indicam que doses únicas ou múltiplas de fluconazol 50 mg não afectam o seu metabolismo.

#### Susceptibilidade *in vitro*

*In vitro*, o fluconazol exibe uma actividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida* (incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). A *C. glabrata* demonstra um amplo intervalo de susceptibilidade enquanto a *C. krusei* é resistente ao fluconazol.

O fluconazol também possui uma actividade *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 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 directa 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.

#### Mecanismo(s) 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* excepto a *C. albicans*, que muitas vezes não são inerentemente susceptíveis ao fluconazol (por ex., *Candida krusei*). Tais casos 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 susceptibilidade *in vitro* e na resposta clínica o EUCAST-AFST (Comité Europeu de Avaliação de Susceptibilidade Antimicrobiana – Subcomité de Avaliação de susceptibilidade 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	<i>Breakpoints</i> relacionados com espécies (S<=R>)					<i>Breakpoints</i> 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 = Susceptível, 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 susceptibilidade 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 afectada 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 de equilíbrio de 90%. A administração de uma dose inicial (no dia 1), dupla da dose diária habitual, faz com que os níveis plasmáticos se aproximem, por volta do dia 2, de 90% do estado de equilíbrio.

#### Distribuição

O volume 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 cefalo-raquidiano são aproximadamente 80% dos correspondentes níveis plasmáticos.

São obtidas concentrações elevadas de fluconazol e acima das concentrações séricas no estrato córneo, na epiderme/derme e nas secreções sudoríparas écrinas. O fluconazol acumula-se no estrato córneo. A administração de uma dose de 50 mg de fluconazol, uma vez 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 microgramas/g.

A concentração de fluconazol nas unhas 4 meses após a administração de uma dose de 150 mg, uma vez por semana, era de 4,05 microgramas/g e 1,8 microgramas/g nas unhas saudáveis e doentes, respectivamente. 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 radioactiva, apenas 11% é excretado numa forma alterada na urina. O fluconazol é um inibidor selectivo das isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ver secção 4.5). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19.

#### Excreção

A semi-vida 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 forma inalterada. A depuração do fluconazol é proporcional à depuração da creatinina. Não há indício de metabolitos na circulação.

A prolongada semi-vida de eliminação plasmática proporciona a 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 ( TFG < 20 ml/min) a semi-vida 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 semi-vida plasmática de eliminação média do fluconazol varia entre 15 a 18h e o volume de distribuição foi de aproximadamente 880 ml/kg após doses múltiplas. Um tempo de semi-vida plasmático de eliminação mais elevado de aproximadamente 24 hours foi alcançado após uma dose única. Isto é comparável com a semi-vida 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 semi-vida (horas) foi de 74 (intervalo de 44-185) no dia 1, diminuindo ao longo do tempo para uma média de 53 (intervalo de 30-131) no dia 7 e de 47 (intervalo de 27-68) no dia 13. A área sob a curva (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  $C_{max}$  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 semi-vida terminal média foi 46,2 horas. Estes valores dos parâmetros farmacocinéticos são superiores aos valores análogos registados em homens jovens voluntários normais. A co-administração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a  $C_{max}$ . Além disso, a depuração da creatinina (74 ml/min), a percentagem de fármaco recuperada inalterada na urina (0-24 h, 22%), e a depuração renal de fluconazol estimada (0,124 ml/min/kg) para os idosos, foram geralmente inferiores em relação aos valores em voluntários mais jovens. Assim, a alteração da distribuição do fluconazol nos idosos parece estar relacionada com a diminuição da função renal característica deste grupo.

### **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.

#### Toxicidade reprodutiva

O fluconazol não afectou 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 cranio-facial 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 nado-mortos e diminuição da sobrevivência neo-natal a estes níveis de dose. Os efeitos no parto são consistentes com a diminuição estrogénica específica das espécies associada à administração de doses elevadas de fluconazol. Tal alteração hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (ver secção 5.1).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Água para preparações injectáveis  
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos excepto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco para injectáveis de vidro: 5 anos  
Sacos plastificados de PVC: 18 meses

Este medicamento é para utilização única. Uma vez aberto, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Frasco para injectáveis de vidro: não congelar.  
Sacos plastificados de PVC: conservar a temperatura inferior a 30°C, não congelar.

Do ponto de vista microbiológico, as diluições devem ser utilizadas de imediato. Se não forem logo utilizadas, nos tempos e nas condições de conservação, a sua utilização é da responsabilidade do utilizador e normalmente não é mais longa que 24h a 2-8°C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em locais controlados e com condições de assépticas validadas.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos para injectáveis de vidro tipo I transparente para perfusão com tampas de alumínio e selados com tampa de borracha.  
Sacos plastificados de PVC.

Embalagens: 30, 50, 100 ou 250 ml frascos para injectáveis de vidro  
1, 5, 10 ou 20 sacos plastificados de PVC (100 ou 200 ml).

Podem não estar comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O fluconazol intravenoso para perfusão é compatível com os seguintes líquidos de administração:

a) Dextrose 5% e 20%

- b) Solução de Ringer
- c) Solução de Hartman
- d) Cloreto de potássio em dextrose
- e) Bicarbonato de sódio 4,2% e 5%
- f) Aminofusina 3,5%
- g) Soro fisiológico
- h) Dialaflex (diálise interperitoneal soln 6,36%)

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

A solução para perfusão é apenas para utilização única.

A diluição deve ser feita em condições assépticas. A solução deve ser inspeccionada visualmente para detecção de partículas e alteração de cor antes da administração. A solução deve apenas ser utilizada se estiver transparente e livre de partículas.

Qualquer medicamento não utilizado ou material deve ser eliminado de acordo com as regras locais.

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (cápsulas)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg cápsulas  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de fluconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 cápsula.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

<espaço destinado à inscrição da posologia prescrita>

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS  
BLISTERS (cápsulas)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg cápsula  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM (cápsulas)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 50 mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 100mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 200mg cápsulas  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada cápsula contém 50 mg de fluconazol.  
Cada cápsula contém 100 mg de fluconazol.  
Cada cápsula contém 150 mg de fluconazol.  
Cada cápsula contém 200 mg de fluconazol.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.  
1,2,3,4,6,7,10,12,14,20,28,30,42,50,60,100 cápsulas.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

<espaço destinado à inscrição da posologia prescrita>

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
{Nome e endereço}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

diflucan e nomes associados (ver anexo I) 50 mg  
diflucan e nomes associados (ver anexo I) 100 mg  
diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg  
diflucan e nomes associados (ver anexo I) 200 mg  
[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS  
BLISTERS (cápsulas)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 50 mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 100mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg cápsulas  
Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 200mg cápsulas  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (5 mg/ml solução oral)**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 5 mg/ml solução oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de solução oral contém 5 mg de fluconazol.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sacarose, glicerol.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral  
1 frasco - 150 ml

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

<espaço destinado à inscrição da posologia prescrita>

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Uma vez aberto, o Diflucan pode ser utilizado num máximo de 30 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não são necessárias quaisquer precauções de conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

diflucan e nomes associados (ver anexo I) 5 mg/ml

[A ser completado nacionalmente]



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO (5 mg/ml solução oral)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados ( ver anexo I) 5 mg/ml solução oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de solução oral contém 5 mg de fluconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sacarose, glicerol.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral

1 frasco de 150 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Uma vez aberto, o Diflucan pode ser utilizado num máximo de 30 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (10 mg/ml pó para suspensão oral – frascos de 60 ml e 175 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 10 mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de suspensão reconstituída contém 10 mg de fluconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sacarose.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para suspensão oral

1 frasco – 35 ml de suspensão após reconstituição  
1 frasco – 100 ml de suspensão após reconstituição

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

<espaço destinado à inscrição da posologia prescrita>

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral após reconstituição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Qualquer suspensão remanescente deve ser eliminada 28 dias após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Pó para suspensão oral (frasco de 60 ml): Conservar a temperatura inferior a 25°C  
Pó para suspensão oral (frasco de 175 ml): Conservar a temperatura inferior a 25°C

Manter o frasco bem fechado.

Suspensão reconstituída: Conservar a temperatura inferior a 30°C, não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

diflucan e nomes associados (ver anexo I) 10 mg/ml  
[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO (10 mg/ml pó para suspensão oral – frascos de 60 ml e 175 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 10 mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de suspensão reconstituída contém 10 mg de fluconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sacarose.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para suspensão oral

1 frasco – 35 ml de suspensão após reconstituição  
1 frasco – 100 ml de suspensão após reconstituição

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral após reconstituição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Qualquer suspensão remanescente deve ser eliminada 28 dias após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Pó para suspensão oral (frasco de 60 ml): Conservar a temperatura inferior a 25°C  
Pó para suspensão oral (frasco de 175 ml): Conservar a temperatura inferior a 25°C

Manter o frasco bem fechado.

Suspensão reconstituída: Conservar a temperatura inferior a 30°C, não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (40 mg/ml pó para suspensão oral – frascos de 60 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 40 mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de suspensão reconstituída contém 40 mg de fluconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sacarose.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para suspensão oral

1 frasco – 35 ml de suspensão após reconstituição

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

<espaço destinado à inscrição da posologia prescrita>

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral após reconstituição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Qualquer suspensão remanescente deve ser eliminada 28 dias após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Pó para suspensão oral: Conservar a temperatura inferior a 25°C  
Manter o frasco bem fechado.

Suspensão reconstituída: Conservar a temperatura inferior a 30°C, não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 40 mg/ml

[A ser completado nacionalmente]



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO (40 mg/ml pó para suspensão oral – frascos de 60 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 40 mg/ml pó para suspensão oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de suspensão reconstituída contém 40 mg de fluconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sacarose.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para suspensão oral

1 frasco – 35 ml de suspensão após reconstituição

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral após reconstituição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Qualquer suspensão remanescente deve ser eliminada 28 dias após a reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Pó para suspensão oral: Conservar a temperatura inferior a 25°C  
Manter o frasco bem fechado.

Suspensão reconstituída: Conservar a temperatura inferior a 30°C, não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (frasco para injectáveis de vidro de 30, 50, 100 ou 250 ml e sacos de PVC de 100 e 200 ml)**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 2 mg/ml solução para perfusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada ml contém 2 mg de fluconazol.

Cada 25 ml de solução para perfusão contém 50 mg de fluconazol.

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

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

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

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis e hidróxido de sódio.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão.

1 frasco para injectáveis–25 ml de solução

1 frasco para injectáveis–50 ml de solução

1 frasco para injectáveis–100 ml de solução

1 frasco para injectáveis–200 ml de solução

5, 10, 20 sacos de PVC –100 ml de solução

5, 10, 20 sacos de PVC –200 ml de solução

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

<espaço destinado à inscrição da posologia prescrita>

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Frasco para injectáveis de vidro: Não congelar.

Sacos de PVC: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM (frasco para injectáveis de vidro de 50, 100 ou 250 ml e sacos de PVC de 100 e 200 ml)**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 2 mg/ml solução para perfusão  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Fluconazol

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada ml contém 2 mg de fluconazol.

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

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis e hidróxido de sódio.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão.

1 frasco para injectáveis–50 ml de solução  
1 frasco para injectáveis–100 ml de solução  
1 frasco para injectáveis–200 ml de solução  
1 saco de PVC –100 ml de solução  
1 saco de PVC –200 ml de solução

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Frasco para injectáveis de vidro: Não congelar.

Sacos de PVC: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO (frasco para injectáveis de 30 ml)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 2 mg/ml solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Fluconazol

Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

25 ml de solução

**6. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**



## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg cápsula**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

fluconazol

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Diflucan e para que é utilizado
2. Antes de tomar Diflucan
3. Como tomar Diflucan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Diflucan
6. Outras informações

### **1. O QUE É DIFLUCAN E PARA QUE É UTILIZADO**

O Diflucan pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. A substância activa é o fluconazol.

O Diflucan é utilizado em adultos para tratar infecções causadas por fungos. A causa comum mais frequente das infecções fúngicas é o fungo denominado *Candida*.

O seu médico pode-lhe ter receitado este medicamento para tratar candidíase genital, infecção da vagina ou pénis.

### **2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN**

#### **Não tome Diflucan**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao fluconazol, a outros medicamentos que tomou para tratar infecções fúngicas ou a qualquer outro componente de Diflucan. Os sintomas podem incluir comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar
- se está a tomar astemizol, terfenadina (medicamentos anti-histamínicos para alergias)
- se está a tomar cisaprida (utilizada para problemas de estômago)
- se está a tomar pimozida (utilizada para tratar doença mental)
- se está a tomar quinidina (utilizado para tratar arritmia cardíaca)
- se está a tomar eritromicina (um antibiótico para tratar infecções)

#### **Tome especial cuidado com Diflucan**

#### **Informe o seu médico se :**

- tem problemas no fígado ou rim
- sofre de doença cardíaca incluindo problemas no ritmo do coração
- se tem níveis anómalos de potássio, cálcio ou magnésio no seu sangue
- se surgirem reacções de pele grave (comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar).

## **Crianças**

Embora este medicamento seja para adultos, pode ser utilizado em adolescentes (dos 12 aos 17 anos) se o tratamento for essencial e se não existir uma alternativa adequada, e deve ser tomado do mesmo modo que para os adultos.

## **Ao tomar Diflucan com outros medicamentos**

Informe o seu médico **imediatamente** se estiver a tomar astemizol, terfenadina (um anti-histamínico para tratar alergias) ou cisaprida (utilizado para problemas de estômago) ou pimozida (utilizado para tratar doença mental) ou quinidina (utilizado para tratar arritmias cardíacas) ou eritromicina (um antibiótico para tratar infecções) visto que estes não podem ser tomados com Diflucan (ver secção “Não tomar Diflucan”)

Existem alguns medicamentos que podem interagir com o Diflucan.

Assegure-se que o seu médico tem conhecimento se está a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- rifampicina ou rifabutina (antibióticos para infecções)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como anti-depressivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que tornam o sangue mais fluido para prevenir coágulos sanguíneos (varfarina ou medicamentos similares)
- benzodiazepinas (midazolam, triazolam ou medicamentos similares) utilizados para o ajudar a dormir ou para a ansiedade
- carbamazepina, fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões)
- nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina e losartan (para a hipertensão – pressão arterial elevada)
- ciclosporina, everolimus, sirolímus ou tacrolímus (para prevenir a rejeição do transplante)
- ciclofosfamida, alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina ou medicamentos similares) utilizados no tratamento do cancro
- halofantrina (utilizada no tratamento da malária)
- estatinas (atorvastatina, sinvastatina e fluvastatina ou medicamentos similares) utilizado para reduzir os níveis de colesterol elevados
- metadona (utilizado na dor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs))
- contraceptivos orais
- prednisona (esteróide)
- zidovudina, também conhecido como AZT; saquinavir (utilizados em doentes infectados com o VIH)
- medicamentos para a diabetes como a clorpropamida, glibenclamida, glizipida ou tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar a asma)
- vitamina A (suplemento nutricional)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

## **Ao tomar Diflucan com alimentos e bebidas**

Pode tomar o seu medicamento com ou sem alimentos.

## **Gravidez e aleitamento**

Informe o seu médico se está grávida, a tentar engravidar ou a amamentar. Não deve tomar Diflucan enquanto estiver grávida ou a amamentar a menos que o seu médico lhe tenha dito para o tomar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

## **Informações importantes sobre alguns componentes de Diflucan**

Este medicamento contém uma pequena quantidade de lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **3. COMO TOMAR DIFLUCAN**

Tomar Diflucan sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Engula a cápsula inteira com um copo de água.

#### **Adultos**

150 mg como dose única.

Os médicos prescrevem doses diferentes para esta infecção. Tome o seu medicamento sempre de acordo com as instruções do seu médico. Se não tem a certeza, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

#### **Idosos**

Deve ser dada a dose habitual para adultos.

#### **Doentes com problemas renais**

Deve ser dada a dose habitual para adultos.

#### **Quanto tempo demora o tratamento a fazer efeito?**

##### **Candidíase vaginal**

A sua infecção deve começar a regredir em poucos dias – algumas mulheres sentem melhorias em 1 dia.

Se não sentir melhorias num período de poucos dias deve voltar a contactar o seu médico.

##### **Infecção do pénis por Candida**

A sua infecção deve começar a regredir em poucos dias mas pode demorar até uma semana.

Se não sentir melhorias após uma semana, deve voltar a contactar o seu médico.

#### **Se tomar mais Diflucan do que deveria**

Tomar muitas cápsulas de uma só vez pode fazê-lo sentir-se mal. Contacte o seu médico ou o serviço de urgências de imediato. Os sintomas de uma possível sobredosagem incluem ouvir, ver, sentir e pensar em coisas que não são reais (alucinações e comportamento paranóico). Pode ser adequado tratamento sintomático (com medidas de suporte e lavagem gástrica se necessário).

## **Caso se tenha esquecido de tomar Diflucan**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida. Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembre. Se estiver próximo da hora da próxima toma, não tome a dose que se esqueceu.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Diflucan pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Algumas pessoas desenvolvem **reações alérgicas** apesar de reações alérgicas graves são raras. Se sentir alguns dos seguintes sintomas, **fale com o seu médico imediatamente**.

- Pieira, dificuldade em respirar ou aperto no peito súbitos
- Inchaço das pálpebras, face ou lábios
- Comichão por todo o corpo, vermelhidão da pele ou manchas vermelhas com comichão
- Erupção cutânea
- Reações graves na pele, tais como erupções que causam bolhas (estas podem afectar a boca e a língua).

Diflucan pode afectar o seu fígado. Os sintomas de problemas no fígado incluem:

- Cansaço
- Perda de apetite
- Vômitos
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)

Se algum destes sintomas ocorrer, pare de tomar Diflucan e **fale com o seu médico imediatamente**.

### **Outros efeitos secundários:**

Adicionalmente, se algum dos seguintes efeitos secundários se tornar grave ou se notar algum efeito secundário não listado no folheto informativo, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Efeitos secundários frequentes que afectam 1 a 10 em 100 utilizadores estão listados abaixo:

- Dor de cabeça
- Desconforto no estômago, diarreia, má disposição, vômitos
- Aumento dos marcadores da função do fígado nas análises ao sangue
- Erupção cutânea

Efeitos secundários pouco frequentes que afectam 1 a 10 em 1000 utilizadores estão listados abaixo:

- Redução dos glóbulos vermelhos que podem provocar palidez na pele e causar fraqueza e falta de ar
- Diminuição do apetite
- Incapacidade de dormir, sonolência
- Convulsões, vertigem, sensação de andar à roda, formigueiro, dormência, alterações no paladar
- Prisão de ventre, dificuldade em fazer a digestão, gases, boca seca
- Dor muscular
- Alterações no fígado e amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- Pápulas, bolhas, comichão e aumento da transpiração
- Cansaço, sensação geral de má disposição, febre

Efeitos secundários raros que afectam 1 a 10 em 10 000 utilizadores estão listados abaixo:

- Número abaixo do normal dos glóbulos brancos que nos ajudam a defender contra as infecções e de células sanguíneas que ajudam a parar a hemorragia
- Coloração vermelha ou púrpura da pele que pode ser causada pela baixa contagem de plaquetas, outra alteração das células sanguíneas
- Níveis baixos de potássio no sangue
- Alterações nas análises sanguíneas (níveis elevados de colesterol)
- Tremores
- Electrocardiograma anómalo, alteração do batimento ou ritmo cardíaco
- Falência do fígado
- Reacções alérgicas (algumas vezes graves), incluindo erupção vesicular generalizado e descamação da pele, reacções na pele graves, inchaço dos lábios ou face
- Queda de cabelo

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR DIFLUCAN

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não utilize Diflucan após o prazo de validade impresso no embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Diflucan

- A substância activa é o fluconazol.
- Cada cápsula contém 150 mg de fluconazol.
- Os outros componentes são:

**Conteúdo da cápsula:** lactose mono-hidratada, amido de milho, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio.

**Composição da cápsula:** Gelatina, dióxido de titânio (E171) e azul patenteado V (E131)

**Tinta de impressão:** Shellac (verniz), óxido de ferro negro (E172), álcool butílico, álcool desidratado, água purificada, propilenoglicol, álcool desnaturado, álcool isopropílico, amónia concentrada, hidróxido de potássio.

### Qual o aspecto de Diflucan e conteúdo da embalagem

- As cápsulas de Diflucan 150 mg têm corpo azul turquesa e cabeça azul turquesa. Têm impresso “FLU-150” e “Pfizer” com tinta preta.
- O Diflucan é fornecido em embalagem blister com 1 cápsula.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência} [A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 50 mg cápsula**  
**Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 100 mg cápsula**  
**Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 150 mg cápsula**  
**Diflucan e nomes associados (ver anexo I) 200 mg cápsula**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
fluconazol

### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### Neste folheto:

1. O que é Diflucan e para que é utilizado
2. Antes de tomar Diflucan
3. Como tomar Diflucan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Diflucan
6. Outras informações

## 1. O QUE É DIFLUCAN E PARA QUE É UTILIZADO

O Diflucan pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. A substância activa é o fluconazol.

O Diflucan é utilizado em adultos para tratar infecções causadas por fungos e pode também ser utilizado para prevenir que adquira uma candidíase. A causa comum mais frequente das infecções fúngicas é o fungo denominado *Candida*.

### Adultos

O seu médico pode-lhe ter receitado este medicamento para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Meningite criptocócica- uma infecção fúngica no cérebro
- Coccidioidomicose- uma doença no sistema broncopulmonar
- Infecções causadas por *Candida* presentes na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário
- Candidíase das mucosas –infecção ao redor da boca, garganta e lesão bucal provocada por prótese dentária
- Candidíase genital - infecção da vagina ou pénis.
- Infecções da pele – por ex. pé de atleta, micose, infecção da virilha, infecção na unha

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir
- Prevenir que a candidíase da boca e garganta volte a surgir
- Reduzir o reaparecimento da candidíase vaginal
- Prevenir infecções causada por *Candida* (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)

### **Crianças e adolescentes ( dos 0 aos 17 anos )**

O seu médico pode-lhe ter receitado este medicamento para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Candidíase das mucosas – infecção ao redor da boca, garganta
- Infecções causadas por *Candida* presente na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário.
- Meningite criptocócica- uma infecção fúngica no cérebro

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir infecções causada por *Candida* (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente).
- Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir.

## **2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN**

### **Não tome Diflucan**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao fluconazol, a outros medicamentos que tomou para tratar infecções fúngicas ou a qualquer outro componente de Diflucan. Os sintomas podem incluir comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar
- se está a tomar astemizol, terfenadina (medicamentos anti-histamínicos para alergias)
- se está a tomar cisaprida (utilizada para problemas de estômago)
- se está a tomar pimozida (utilizada para tratar doença mental)
- se está a tomar quinidina (utilizado para tratar arritmia cardíaca)
- se está a tomar eritromicina (um antibiótico para tratar infecções)

### **Tome especial cuidado com Diflucan**

#### **Informe o seu médico se :**

- tem problemas no fígado ou rim
- sofre de doença cardíaca incluindo problemas no ritmo do coração
- se tem níveis anómalos de potássio, cálcio ou magnésio no seu sangue
- se surgirem reacções de pele grave (comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar).

### **Ao tomar Diflucan com outros medicamentos**

Informe o seu médico **imediatamente** se estiver a tomar astemizol, terfenadina (um anti-histamínico para tratar alergias) ou cisaprida (utilizado para problemas de estômago) ou pimozida (utilizado para tratar doença mental) ou quinidina (utilizado para tratar arritmias cardíacas) ou eritromicina (um antibiótico para tratar infecções) visto que estes não podem ser tomados com Diflucan (ver secção “Não tomar Diflucan”)

Existem alguns medicamentos que podem interagir com o Diflucan.

Assegure-se que o seu médico tem conhecimento se está a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- rifampicina ou rifabutina (antibióticos para infecções)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como anti-depressivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que tornam o sangue mais fluído para prevenir coágulos sanguíneos (varfarina ou medicamentos similares)
- benzodiazepinas (midazolam, triazolam ou medicamentos similares) utilizados para o ajudar a dormir ou para a ansiedade
- carbamazepina, fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões)
- nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina e losartan (para a hipertensão – pressão arterial elevada)
- ciclosporina, everolimus, sirolimus ou tacrolimus (para prevenir a rejeição do transplante)



- ciclofosfamida, alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina ou medicamentos similares) utilizados no tratamento do cancro
- halofantrina (utilizada no tratamento da malária)
- estatinas (atorvastatina, sinvastatina e fluvastatina ou medicamentos similares) utilizado para reduzir os níveis de colesterol elevados
- metadona (utilizado na dor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs))
- contraceptivos orais
- prednisona (esteróide)
- zidovudina, também conhecido como AZT; saquinavir (utilizados em doentes infectados com o VIH)
- medicamentos para a diabetes como a clorpropamida, glibenclamida, glizipida ou tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar a asma)
- vitamina A (suplemento nutricional)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

#### **Ao tomar Diflucan com alimentos e bebidas**

Pode tomar o seu medicamento com ou sem alimentos.

#### **Gravidez e aleitamento**

Informe o seu médico se está grávida, a tentar engravidar ou a amamentar. Não deve tomar Diflucan enquanto estiver grávida ou a amamentar a menos que o seu médico lhe tenha dito para o tomar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

#### **Informações importantes sobre alguns componentes de Diflucan**

Este medicamento contém uma pequena quantidade de lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **3. COMO TOMAR DIFLUCAN**

**Tomar Diflucan sempre de acordo com as indicações do médico.** Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Engula a cápsula inteira com um copo de água. É melhor tomar as suas cápsulas há mesma hora em cada dia.

As doses habituais do medicamento para as diferentes infecções estão descritas abaixo:

## Adultos

Indicação	Dose
Tratamento da meningite criptocócica	400 mg no primeiro dia e depois 200 a 400 mg uma vez por dia durante 6 a 8 semanas ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir	200 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento da coccidioidomicose	200 a 400 mg uma vez por dia de 11 meses até 24 meses ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Infecções fúngicas internas causadas por Candida	800 mg no primeiro dia e depois 400 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento de infecções das mucosas ao redor da boca, garganta e lesões na boca provocadas por dentadura	200 mg a 400 mg no primeiro dia e depois 100 mg a 200 mg até que lhe digam para parar
Tratamento da candidíase das mucosas – a dose depende onde a infecção está localizado	50 a 400 mg uma vez por dia durante 7 a 30 dias até que lhe digam para parar
Para prevenir que as infecções da mucosas ao redor da boca e garganta voltem a aparecer	100 mg a 200 mg uma vez por dia, ou 200 mg 3 vezes numa semana, enquanto correr o risco de adquirir a infecção
Candidíase genital	150 mg como dose única
Prevenção de adquirir infecções genitais	150 mg cada 3º dia num total de 3 doses (dia 1, 4 e 7) e depois uma vez por semana durante 6 meses enquanto correr o risco de adquirir a infecção
Infecções fúngicas da pele e unhas	Dependendo do local da infecção 50 mg uma vez ao dia, 150 mg uma vez por semana, 300 a 400 mg uma vez por semana durante 4 semanas (no pé de atleta pode ir até 6 semanas, no tratamento da infecção da unha vai até a unha infectada ser substituída)
Prevenir infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	200 a 400 mg uma vez por dia enquanto estiver em risco de adquirir uma infecção

### Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade

Siga a dose prescrita pelo seu médico (quer posologia para adultos ou crianças).

### Crianças até os 11 anos de idade

A dose máxima diária para crianças é 400 mg.

A dose será baseada no peso da criança em quilogramas.

Indicação	Dose diária
Infecções das mucosas e da garganta causadas por Candida— a dose e duração depende da gravidade da infecção e onde a infecção está localizado	3 mg por kg de peso corporal (pode ser usada uma dose inicial de 6 mg por kg de peso corporal no primeiro dia)
Meningite criptocócica ou infecções fúngicas internas causadas por Candida	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Prevenir nas crianças infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

### **Utilização nas crianças dos 0 às 4 semanas de idade**

Utilização em crianças das 3 às 4 semanas de idade:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 2 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 48h.

Utilização em crianças com idade inferior a 2 semanas:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 3 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 72h.

Os médicos prescrevem doses diferentes para esta infecção. Tome o seu medicamento sempre de acordo com as instruções do seu médico. Se não tem a certeza, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

### **Idosos**

Deve ser dada a dose habitual para adultos excepto se tiver problemas renais.

### **Doentes com problemas renais**

O seu médico pode alterar a sua dose, dependendo da função dos seus rins.

### **Se tomar mais Diflucan do que deveria**

Tomar muitas cápsulas de uma só vez pode fazê-lo sentir-se mal. Contacte o seu médico ou o serviço de urgências de imediato. Os sintomas de uma possível sobredosagem incluem ouvir, ver, sentir e pensar em coisas que não são reais (alucinações e comportamento paranóico). Pode ser adequado tratamento sintomático (com medidas de suporte e lavagem gástrica se necessário).

### **Caso se tenha esquecido de tomar Diflucan**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida. Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembre. Se estiver próximo da hora da próxima toma, não tome a dose que se esqueceu.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Diflucan pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Algumas pessoas desenvolvem **reacções alérgicas** apesar de reacções alérgicas graves são raras. Se sentir alguns dos seguintes sintomas, **fale com o seu médico imediatamente**.

- Pieira, dificuldade em respirar ou aperto no peito súbitos
- Inchaço das pálpebras, face ou lábios
- Comichão por todo o corpo, vermelhidão da pele ou manchas vermelhas com comichão
- Erupção cutânea
- Reacções graves na pele, tais como erupções que causam bolhas (estas podem afectar a boca e a língua).

Diflucan pode afectar o seu fígado. Os sintomas de problemas no fígado incluem:

- Cansaço
- Perda de apetite
- Vómitos
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)

Se algum destes sintomas ocorrer, pare de tomar Diflucan e **fale com o seu médico imediatamente**.

#### **Outros efeitos secundários:**

Adicionalmente, se algum dos seguintes efeitos secundários se tornar grave ou se notar algum efeito secundário não listado no folheto informativo, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Efeitos secundários frequentes que afectam 1 a 10 em 100 utilizadores estão listados abaixo:

- Dor de cabeça
- Desconforto no estômago, diarreia, má disposição, vómitos
- Aumento dos marcadores da função do fígado nas análises ao sangue
- Erupção cutânea

Efeitos secundários pouco frequentes que afectam 1 a 10 em 1000 utilizadores estão listados abaixo:

- Redução dos glóbulos vermelhos que podem provocar palidez na pele e causar fraqueza e falta de ar
- Diminuição do apetite
- Incapacidade de dormir, sonolência
- Convulsões, vertigem, sensação de andar à roda, formigueiro, dormência, alterações no paladar
- Prisão de ventre, dificuldade em fazer a digestão, gases, boca seca
- Dor muscular
- Alterações no fígado e amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- Pápulas, bolhas, comichão e aumento da transpiração
- Cansaço, sensação geral de má disposição, febre

Efeitos secundários raros que afectam 1 a 10 em 10 000 utilizadores estão listados abaixo:

- Número abaixo do normal dos glóbulos brancos que nos ajudam a defender contra as infecções e de células sanguíneas que ajudam a parar a hemorragia
- Coloração vermelha ou púrpura da pele que pode ser causada pela baixa contagem de plaquetas, outra alteração das células sanguíneas
- Níveis baixos de potássio no sangue
- Alterações nas análises sanguíneas (níveis elevados de colesterol)
- Tremores
- Electrocardiograma anómalo, alteração do batimento ou ritmo cardíaco
- Falência do fígado
- Reacções alérgicas (algumas vezes graves), incluindo erupção vesicular generalizado e descamação da pele, reacções na pele graves, inchaço dos lábios ou face
- Queda de cabelo

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR DIFLUCAN

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não utilize Diflucan após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Diflucan

- A substância activa é o fluconazol.
- Cada cápsula contém 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de fluconazol.
- Os outros componentes são:

**Conteúdo da cápsula:** lactose mono-hidratada, amido de milho, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio.

### Composição da cápsula:

**Cápsulas de 50 mg:** gelatina, dióxido de titânio (E171) e azul patenteado V (E131)

**Cápsulas de 100 mg:** gelatina, dióxido de titânio (E171), eritrosina (E127) e azul patenteado V (E131)

**Cápsulas de 150 mg:** gelatina, dióxido de titânio (E171) e azul patenteado V (E131)

**Cápsulas de 200 mg:** gelatina, dióxido de titânio (E171), eritrosina (E127) e indigotina (E132)

**Tinta de impressão:** Shellac (verniz), óxido de ferro negro (E172), álcool butílico, álcool desidratado, água purificada, propilenoglicol, álcool desnaturado, álcool isopropílico, amónia concentrada, hidróxido de potássio.

### Qual o aspecto de Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg e conteúdo da embalagem

- As cápsulas de Diflucan 50 mg têm corpo branco e cabeça azul turquesa. Têm impresso “FLU-50” e “Pfizer” com tinta preta.
- As cápsulas de Diflucan 100 mg têm corpo branco e cabeça azul. Têm impresso “FLU-100” e “Pfizer” com tinta preta.
- As cápsulas de Diflucan 150 mg têm corpo azul turquesa e cabeça azul turquesa. Têm impresso “FLU-150” e “Pfizer” com tinta preta.
- As cápsulas de Diflucan 200 mg têm corpo branco e cabeça púrpura. Têm impresso “FLU-200” e “Pfizer” com tinta preta.

O Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg são fornecidos em embalagens de 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ou 500 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência}[A ser completado nacionalmente].

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **Diflucan e nomes associados ( ver anexo I ) 5 mg/ml solução oral**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

fluconazol

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Diflucan e para que é utilizado
2. Antes de tomar Diflucan
3. Como tomar Diflucan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Diflucan
6. Outras informações

### **1. O QUE É DIFLUCAN E PARA QUE É UTILIZADO**

O Diflucan pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. A substância activa é o fluconazol.

O Diflucan é utilizado em adultos para tratar infecções causadas por fungos e pode também ser utilizado para prevenir que adquira uma candidíase. A causa comum mais frequente das infecções fúngicas é o fungo denominado *Candida*.

#### **Adultos**

Pode-lhe ser receitado este medicamento pelo seu médico para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Meningite criptocócica- uma infecção fúngica no cérebro
- Coccidioidomicose- uma doença no sistema broncopulmonar
- Infecções causadas por *Candida* presentes na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário
- Candidíase das mucosas –infecção ao redor da boca, garganta e lesões na boca causadas por prótese dentária
- Candidíase genital - infecção da vagina ou pênis.
- Infecções da pele – por ex. pé de atleta, micose, infecção da virilha, infecção na unha

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir a meningite criptocócica volte a surgir
- Prevenir que a candidíase da boca e garganta volte a surgir
- Reduzir o reaparecimento da candidíase vaginal
- Prevenir infecções causada por *Candida* (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)

#### **Crianças e adolescentes (dos 0 aos 17 anos de idade )**

Pode-lhe ser receitado este medicamento pelo seu médico para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Candidíase das mucosas – infecção ao redor da boca, garganta

- Infecções causadas por *Candida* presente na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário.
- Meningite criptocócica- uma infecção fúngica no cérebro

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir infecções causada por *Candida* (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente).
- Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir.

## 2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN

### Não tome Diflucan

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao fluconazol, a outros medicamentos que tomou para tratar infecções fúngicas ou a qualquer outro componente de Diflucan. Os sintomas podem incluir comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar
- se está a tomar astemizol, terfenadina (medicamentos anti-histamínicos para alergias)
- se está a tomar cisaprida (utilizada para problemas de estômago)
- se está a tomar pimozida (utilizada para tratar doença mental)
- se está a tomar quinidina (utilizado para tratar arritmia cardíaca)
- se está a tomar eritromicina (um antibiótico para tratar infecções)

### Tome especial cuidado com Diflucan

#### Informe o seu médico se :

- tem problemas no fígado ou rim
- sofre de doença cardíaca incluindo problemas no ritmo do coração
- se tem níveis anómalos de potássio, cálcio ou magnésio no seu sangue
- se surgirem reacções de pele grave (comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar).

### Ao tomar Diflucan com outros medicamentos

Informe o seu médico **imediatamente** se estiver a tomar astemizol, terfenadina (um anti-histamínico para tratar alergias) ou cisaprida (utilizado para problemas de estômago) ou pimozida (utilizado para tratar doença mental) ou quinidina (utilizado para tratar arritmias cardíacas) ou eritromicina (um antibiótico para tratar infecções) visto que estes não podem ser tomados com Diflucan (ver secção “Não tomar Diflucan”)

Existem alguns medicamentos que podem interagir com o Diflucan.

Assegure-se que o seu médico tem conhecimento se está a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- rifampicina ou rifabutina (antibióticos para infecções)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como anti-depressivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que tornam o sangue mais fluído para prevenir coágulos sanguíneos (varfarina ou medicamentos similares)
- benzodiazepinas (midazolam, triazolam ou medicamentos similares) utilizados para o ajudar a dormir ou para a ansiedade
- carbamazepina, fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões)
- nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina e losartan (para a hipertensão – pressão arterial elevada)
- ciclosporina, everolimus, sirolimus ou tacrolimus (para prevenir a rejeição do transplante)
- ciclofosfamida, alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina ou medicamentos similares) utilizados no tratamento do cancro
- halofantrina (utilizada no tratamento da malária)



- estatinas (atorvastatina, sinvastatina e fluvastatina ou medicamentos similares) utilizado para reduzir os níveis de colesterol elevados
- metadona (utilizado na dor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs))
- contraceptivos orais
- prednisona (esteróide)
- zidovudina, também conhecido como AZT; saquinavir (utilizados em doentes infectados com o VIH)
- medicamentos para a diabetes como a clorpropamida, glibenclamida, glizipida ou tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar a asma)
- vitamina A (suplemento nutricional)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Ao tomar Diflucan com alimentos e bebidas**

Pode tomar o seu medicamento com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe o seu médico se está grávida, a tentar engravidar ou a amamentar. Não deve tomar Diflucan enquanto estiver grávida ou a amamentar a menos que o seu médico lhe tenha dito para o tomar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Diflucan**

Diflucan contém sacarose (açúcar).

- se tem intolerância a alguns açúcares, por favor contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Doses de 10 ml contêm 1,3 g de açúcar. Se tiver diabetes deve ter esta informação em consideração.
- Pode ser prejudicial para os dentes se utilizado por um período superior a 2 semanas.

Diflucan também contém glicerol. O glicerol pode provocar dores de cabeça, problemas de estômago e diarreia.

## **3 COMO TOMAR DIFLUCAN**

Tomar Diflucan sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Engula a cápsula inteira com um copo de água. É melhor tomar as suas cápsulas há mesma hora em cada dia.

As doses habituais do medicamento para as diferentes infecções estão descritas abaixo:

## Adultos

Indicação	Dose
Tratamento da meningite criptocócica	400 mg no primeiro dia e depois 200 a 400 mg uma vez por dia durante 6 a 8 semanas ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir	200 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento da coccidioidomicose	200 a 400 mg uma vez por dia de 11 meses até 24 meses ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Infecções fúngicas internas causadas por Candida	800 mg no primeiro dia e depois 400 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento de infecções das mucosas ao redor da boca, garganta e lesões na boca provocadas por prótese dentária	200 mg a 400 mg no primeiro dia e depois 100 mg a 200 mg até que lhe digam para parar
Tratamento da candidíase das mucosas – a dose depende onde a infecção está localizado	50 a 400 mg uma vez por dia durante 7 a 30 dias até que lhe digam para parar
Para prevenir que as infecções da mucosa da boca e garganta voltem a aparecer	100 mg a 200 mg uma vez por dia, ou 200 mg 3 vezes numa semana, enquanto enquanto correr o risco de adquirir a infecção
Candidíase genital	150 mg como dose única
Prevenção de adquirir infecções genitais	150 mg cada 3º dia num total de 3 doses (dia 1, 4 e 7) e depois uma vez por semana durante 6 meses enquanto correr o risco de adquirir a infecção
Infecções fúngicas da pele e unhas	Dependendo do local da infecção 50 mg uma vez ao dia, 150 mg uma vez por semana, 300 a 400 mg uma vez por semana durante 1 a 4 semanas (no pé de atleta pode ir até 6 semanas, no tratamento da infecção da unha vai até a unha infectada ser substituída)
Prevenir infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	200 a 400 mg uma vez por dia enquanto estiver em risco de adquirir uma infecção

## Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade

Siga a dose prescrita pelo seu médico (quer posologia para adultos ou crianças).

## Crianças até os 11 anos de idade

A dose máxima diária para crianças é 400 mg.

A dose será baseada no peso da criança em quilogramas.

<b>Indicação</b>	<b>Dose diária</b>
Infeções das mucosas e da garganta causadas por <i>Candida</i> — a dose e duração depende da gravidade da infecção e onde a infecção está localizado	3 mg por kg de peso corporal (pode ser usada uma dose inicial de 6 mg por kg de peso corporal no primeiro dia)
Meningite criptocócica ou infeções fúngicas internas causadas por <i>Candida</i>	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Prevenir nas crianças infeções causada por <i>Candida</i> (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

### **Utilização nas crianças dos 0 às 4 semanas de idade**

Utilização em crianças das 3 às 4 semanas de idade:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 2 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 48h.

Utilização em crianças com idade inferior a 2 semanas:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 3 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 72h.

Os médicos prescrevem doses diferentes para esta infecção. Tome o seu medicamento sempre de acordo com as instruções do seu médico. Se não tem a certeza, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

### **Idosos**

Deve ser dada a dose habitual para adultos excepto se tiver problemas renais.

### **Doentes com problemas renais**

O seu médico pode alterar a sua dose, dependendo da função dos seus rins.

### **Se tomar mais Diflucan do que deveria**

Tomar muitas cápsulas de uma só vez pode fazê-lo sentir-se mal. Contacte o seu médico ou o serviço de urgências de imediato. Os sintomas de uma possível sobredosagem incluem ouvir, ver, sentir e pensar em coisas que não são reais (alucinações e comportamento paranóico). Pode ser adequado tratamento sintomático (com medidas de suporte e lavagem gástrica se necessário).

### **Caso se tenha esquecido de tomar Diflucan**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida. Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembre. Se estiver próximo da hora da próxima toma, não tome a dose que se esqueceu.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Diflucan pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Algumas pessoas desenvolvem **reacções alérgicas** apesar de reacções alérgicas graves são raras. Se sentir alguns dos seguintes sintomas, **fale com o seu médico imediatamente**.

- Pieira, dificuldade em respirar ou aperto no peito súbitos
- Inchaço das pálpebras, face ou lábios
- Comichão por todo o corpo, vermelhidão da pele ou manchas vermelhas com comichão
- Erupção cutânea
- Reacções graves na pele, tais como erupções que causam bolhas (estas podem afectar a boca e a língua).

Diflucan pode afectar o seu fígado. Os sintomas de problemas no fígado incluem:

- Cansaço
- Perda de apetite
- Vómitos
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)

Se algum destes sintomas ocorrer, pare de tomar Diflucan e **fale com o seu médico imediatamente**.

#### **Outros efeitos secundários:**

Adicionalmente, se algum dos seguintes efeitos secundários se tornar grave ou se notar algum efeito secundário não listado no folheto informativo, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Efeitos secundários frequentes que afectam 1 a 10 em 100 utilizadores estão listados abaixo:

- Dor de cabeça
- Desconforto no estômago, diarreia, má disposição, vómitos
- Aumento dos marcadores da função do fígado nas análises ao sangue
- Erupção cutânea

Efeitos secundários pouco frequentes que afectam 1 a 10 em 1000 utilizadores estão listados abaixo:

- Redução dos glóbulos vermelhos que podem provocar palidez na pele e causar fraqueza e falta de ar
- Diminuição do apetite
- Incapacidade de dormir, sonolência
- Convulsões, vertigem, sensação de andar à roda, formigueiro, dormência, alterações no paladar
- Prisão de ventre, dificuldade em fazer a digestão, gases, boca seca
- Dor muscular
- Alterações no fígado e amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- Pápulas, bolhas, comichão e aumento da transpiração
- Cansaço, sensação geral de má disposição, febre

Efeitos secundários raros que afectam 1 a 10 em 10 000 utilizadores estão listados abaixo:

- Número abaixo do normal dos glóbulos brancos que nos ajudam a defender contra as infecções e de células sanguíneas que ajudam a parar a hemorragia
- Coloração vermelha ou púrpura da pele que pode ser causada pela baixa contagem de plaquetas, outra alteração das células sanguíneas
- Níveis baixos de potássio no sangue
- Alterações nas análises sanguíneas (níveis elevados de colesterol)
- Tremores
- Electrocardiograma anómalo, alteração do batimento ou ritmo cardíaco
- Falência do fígado
- Reacções alérgicas (algumas vezes graves), incluindo erupção vesicular generalizado e descamação da pele, reacções na pele graves, inchaço dos lábios ou face
- Queda de cabelo

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR DIFLUCAN

- Não são necessárias precauções especiais de conservação.
- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Diflucan após o prazo de validade impresso no embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Após abertura, o Diflucan pode ser utilizado no máximo de 30 dias.
- Não utilize o medicamento se notar alguns sinais de deterioração tais como cheiro estranho, alteração da cor, partículas visíveis ou cristalização.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Diflucan

- A substância activa é o fluconazol.
- Os outros componentes são: sacarose, glicerol 85%, água purificada, ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio e aroma líquido de cereja.

### Qual o aspecto de Diflucan e conteúdo da embalagem

Diflucan é uma solução transparente, incolor a ligeiramente amarela com uma viscosidade superior à água e é fornecida num frasco de vidro âmbar com tampa de enroscar com 750 mg de fluconazol. Embalagem de 150 ml.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

### Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

### Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência} [A ser completado nacionalmente]

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Diflucan e nomes associados (ver anexo I ) 10 mg/ml pó para suspensão oral**

**Diflucan e nomes associados (ver anexo I ) 40 mg/ml pó para suspensão oral**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

fluconazol

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Diflucan e para que é utilizado
2. Antes de tomar Diflucan
3. Como tomar Diflucan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Diflucan
6. Outras informações

## **1. O QUE É DIFLUCAN E PARA QUE É UTILIZADO**

O Diflucan pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. A substância activa é o fluconazol.

O Diflucan é utilizado em adultos para tratar infecções causadas por fungos e pode também ser utilizado para prevenir que adquira uma candidíase. A causa comum mais frequente das infecções fúngicas é o fungo denominado *Candida*.

### **Adultos**

Pode-lhe ser receitado este medicamento pelo seu médico para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Meningite criptocócica- uma infecção fúngica no cérebro
- Coccidioidomicose- uma doença no sistema broncopulmonar
- Infecções causadas por *Candida* presentes na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário
- Candidíase das mucosas –infecção ao redor da boca, garganta e lesões na boca provocadas por prótese dentária
- Candidíase genital - infecção da vagina ou pénis.
- Infecções da pele – por ex. pé de atleta, micose, infecção da virilha, infecção na unha

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir a meningite criptocócica volte a surgir
- Prevenir que a candidíase da boca e garganta volte a surgir
- Reduzir o reapareciemtno da candidíase vaginal
- Prevenir infecções causada por *Candida* (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)

### **Crianças e adolescentes ( dos 0 aos 17 anos de idade)**

Pode-lhe ser receitado este medicamento pelo seu médico para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Candidíase das mucosas – infecção ao redor da boca, garganta

- Infecções causadas por Candida presente na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário.
- Meningite criptocócica- uma infecção fúngica no cérebro

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente).
- Prevenir a meningite criptocócica volte a surgir

## 2. ANTES DE TOMAR DIFLUCAN

### Não tome Diflucan

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao fluconazol, a outros medicamentos que tomou para tratar infecções fúngicas ou a qualquer outro componente de Diflucan. Os sintomas podem incluir comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar
- se está a tomar astemizol, terfenadina (medicamentos anti-histamínicos para alergias)
- se está a tomar cisaprida (utilizada para problemas de estômago)
- se está a tomar pimozida (utilizada para tratar doença mental)
- se está a tomar quinidina (utilizado para tratar arritmia cardíaca)
- se está a tomar eritromicina (um antibiótico para tratar infecções)

### Tome especial cuidado com Diflucan

#### Informe o seu médico se :

- tem problemas no fígado ou rim
- sofre de doença cardíaca incluindo problemas no ritmo do coração
- se tem níveis anómalos de potássio, cálcio ou magnésio no seu sangue
- se surgirem reacções de pele grave (comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar).

### Ao tomar Diflucan com outros medicamentos

Informe o seu médico **imediatamente** se estiver a tomar astemizol, terfenadina (um anti-histamínico para tratar alergias) ou cisaprida (utilizado para problemas de estômago) ou pimozida (utilizado para tratar doença mental) ou quinidina (utilizado para tratar arritmias cardíacas) ou eritromicina (um antibiótico para tratar infecções) visto que estes não podem ser tomados com Diflucan (ver secção “Não tomar Diflucan”)

Existem alguns medicamentos que podem interagir com o Diflucan.

Assegure-se que o seu médico tem conhecimento se está a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- rifampicina ou rifabutina (antibióticos para infecções)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como anti-depressivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que tornam o sangue mais fluído para prevenir coágulos sanguíneos (varfarina ou medicamentos similares)
- benzodiazepinas (midazolam, triazolam ou medicamentos similares) utilizados para o ajudar a dormir ou para a ansiedade
- carbamazepina, fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões)
- nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina e losartan (para a hipertensão – pressão arterial elevada)
- ciclosporina, everolimus, sirolímus ou tacrolímus (para prevenir a rejeição do transplante)
- ciclofosfamida, alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina ou medicamentos similares) utilizados no tratamento do cancro
- halofantrina (utilizada no tratamento da malária)

- estatinas (atorvastatina, sinvastatina e fluvastatina ou medicamentos similares) utilizado para reduzir os níveis de colesterol elevados
- metadona (utilizado na dor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs))
- contraceptivos orais
- prednisona (esteróide)
- zidovudina, também conhecido como AZT; saquinavir (utilizados em doentes infectados com o VIH)
- medicamentos para a diabetes como a clorpropamida, glibenclamida, glizipida ou tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar a asma)
- vitamina A (suplemento nutricional)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Ao tomar Diflucan com alimentos e bebidas**

Pode tomar o seu medicamento com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe o seu médico se está grávida, a tentar engravidar ou a amamentar. Não deve tomar Diflucan enquanto estiver grávida ou a amamentar a menos que o seu médico lhe tenha dito para o tomar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Diflucan**

Diflucan pó para suspensão oral contém sacarose (açúcar).

- Se tem intolerância a alguns açúcares, por favor contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Doses de 10 ml contêm 5,6 g ou mais de açúcar. Se tiver diabetes deve ter esta informação em consideração.
- Pode ser prejudicial para os dentes se utilizado por um período superior a 2 semanas.

## **3. COMO TOMAR DIFLUCAN**

Tomar Diflucan sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Engula a cápsula inteira com um copo de água. É melhor tomar as suas cápsulas há mesma hora em cada dia.

As doses habituais do medicamento para as diferentes infecções estão descritas abaixo:



## Adultos

Indicação	Dose
Tratamento da meningite criptocócica	400 mg no primeiro dia e depois 200 a 400 mg uma vez por dia durante 6 a 8 semanas ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir	200 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento da coccidioidomicose	200 a 400 mg uma vez por dia de 11 meses até 24 meses ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Infecções fúngicas internas causadas por Candida	800 mg no primeiro dia e depois 400 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento de infecções ao redor da boca, garganta e lesões na boca provocadas por dentadura	200 mg a 400 mg no primeiro dia e depois 100 mg a 200 mg até que lhe digam para parar
Tratamento da candidíase das mucosas – a dose depende onde a infecção está localizado	50 a 400 mg uma vez por dia durante 7 a 30 dias até que lhe digam para parar
Para prevenir que as infecções da mucosa da boca e garganta voltem a aparecer	100 mg a 200 mg uma vez por dia, ou 200 mg 3 vezes numa semana, enquanto enquanto correr o risco de adquirir a infecção
Candidíase genital	150 mg como dose única
Prevenção de adquirir infecções genitais	150 mg cada 3º dia num total de 3 doses (dia 1, 4 e 7) e depois uma vez por semana durante 6 meses enquanto correr o risco de adquirir a infecção
Infecções fúngicas da pele e unhas	Dependendo do local da infecção 50 mg uma vez ao dia, 150 mg uma vez por semana, 300 a 400 mg uma vez por semana durante 4 semanas (no pé de atleta pode ir até 6 semanas, no tratamento da infecção da unha vai até a unha infectada ser substituída)
Prevenir infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	200 a 400 mg uma vez por dia enquanto estiver em risco de adquirir uma infecção

## Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade

Siga a dose prescrita pelo seu médico (quer posologia para adultos ou crianças).

## Crianças até os 11 anos de idade

A dose máxima diária para crianças é 400 mg.

A dose será baseada no peso da criança em quilogramas.

Indicação	Dose diária
Infecções das mucosas e da garganta causadas por Candida— a dose e duração depende da gravidade da infecção e onde a infecção está localizado	3 mg por kg de peso corporal (pode ser usada uma dose inicial de 6 mg por kg de peso corporal no primeiro dia)
Meningite criptocócica ou infecções fúngicas internas causadas por Candida	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Prevenir nas crianças infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

### **Utilização nas crianças dos 0 às 4 semanas de idade**

Utilização em crianças das 3 às 4 semanas de idade:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 2 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 48h.

Utilização em crianças com idade inferior a 2 semanas:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 3 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 72h.

Os médicos prescrevem doses diferentes para esta infecção. Tome o seu medicamento sempre de acordo com as instruções do seu médico. Se não tem a certeza, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

### **Idosos**

Deve ser dada a dose habitual para adultos excepto se tiver problemas renais.

### **Doentes com problemas renais**

O seu médico pode alterar a sua dose, dependendo da função dos seus rins.

### **Instruções para preparar a suspensão:**

Recomenda-se que o seu farmacêutico prepare o Diflucan pó para suspensão oral antes de lhe dar o medicamento. Instruções são fornecidas numa secção deste folheto destinada aos profissionais de saúde.

### **Instruções para utilização:**

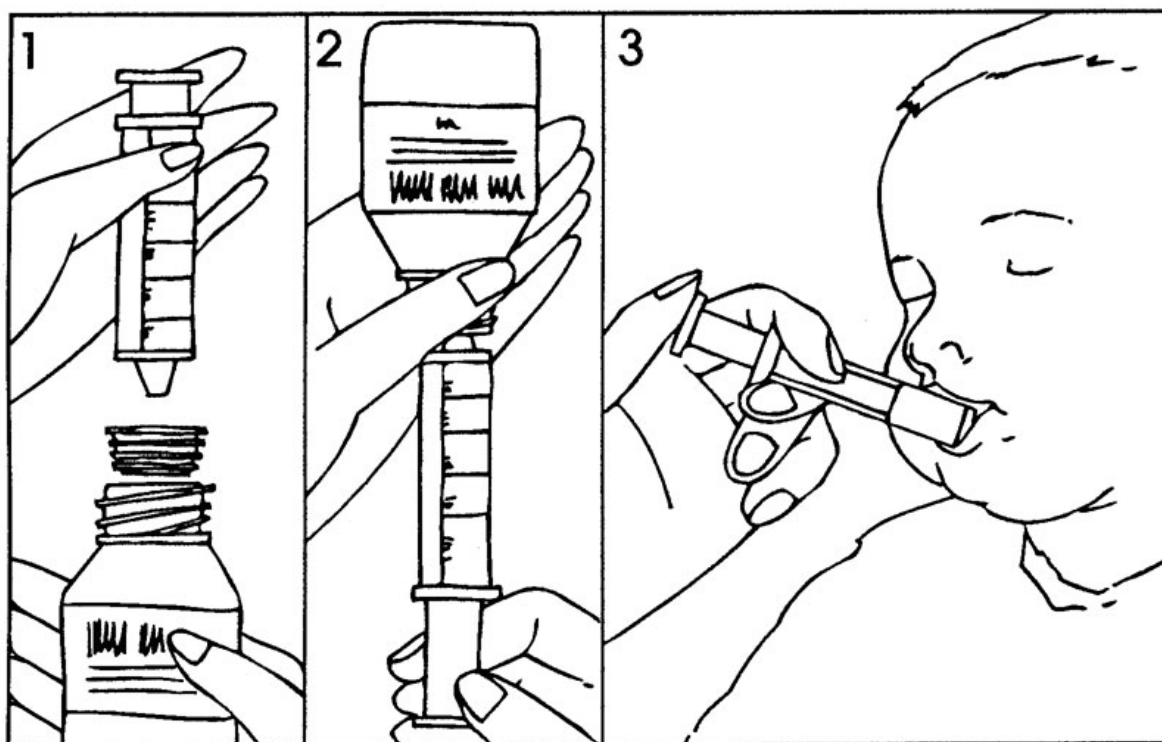
Antes de cada utilização, agite o frasco fechado da suspensão.

### **Instruções para utilização da seringa doseadora pediátrica:**

Agite bem a suspensão já preparada.

1. Abra o frasco (tampa com sistema de segurança);
2. Adapte a seringa ao frasco encaixando o adaptador que se encontra associado à extremidade da seringa no gargalo do frasco (Fig. 1);
3. Inverta o frasco e retire a quantidade de suspensão prescrita pelo médico puxando o êmbolo da seringa para medição da quantidade de suspensão a administrar (Fig.2). A seringa encontra-se graduada em ml de suspensão;  
A dose máxima diária para crianças é de 400 mg (ver secção “3- Como tomar Diflucan”)
4. Retire a seringa do frasco;
5. Para crianças mais pequenas, o medicamento pode ser administrado directamente na boca da criança com a seringa. Para tal mantenha a criança direita, coloque cuidadosamente a extremidade da seringa na boca orientando-a no sentido da bochecha e injecte lentamente a suspensão (Fig.3). Para crianças mais velhas, a suspensão pode ser colocada numa colher e ingerida pela criança.
6. Lave a seringa após utilização.

7. Feche o frasco com a tampa com sistema de segurança; o adaptador permanecerá no gargalo do frasco.



#### **Se tomar mais Diflucan do que deveria**

Tomar muitas cápsulas de uma só vez pode fazê-lo sentir-se mal. Contacte o seu médico ou o serviço de urgências de imediato. Os sintomas de uma possível sobredosagem incluem ouvir, ver, sentir e pensar em coisas que não são reais (alucinações e comportamento paranóico). Pode ser adequado tratamento sintomático (com medidas de suporte e lavagem gástrica se necessário).

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Diflucan**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida. Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembre. Se estiver próximo da hora da próxima toma, não tome a dose que se esqueceu.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Diflucan pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Algumas pessoas desenvolvem **reações alérgicas** apesar de reações alérgicas graves são raras. Se sentir alguns dos seguintes sintomas, **fale com o seu médico imediatamente**.

- Pieira, dificuldade em respirar ou aperto no peito súbitos
- Inchaço das pálpebras, face ou lábios
- Comichão por todo o corpo, vermelhidão da pele ou manchas vermelhas com comichão
- Erupção cutânea

- Reacções graves na pele, tais como erupções que causam bolhas (estas podem afectar a boca e a língua).

Diflucan pode afectar o seu fígado. Os sintomas de problemas no fígado incluem:

- Cansaço
- Perda de apetite
- Vómitos
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)

Se algum destes sintomas ocorrer, pare de tomar Diflucan e **fale com o seu médico imediatamente**.

#### **Outros efeitos secundários:**

Adicionalmente, se algum dos seguintes efeitos secundários se tornar grave ou se notar algum efeito secundário não listado no folheto informativo, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Efeitos secundários frequentes que afectam 1 a 10 em 100 utilizadores estão listados abaixo:

- Dor de cabeça
- Desconforto no estômago, diarreia, má disposição, vómitos
- Aumento dos marcadores da função do fígado nas análises ao sangue
- Erupção cutânea

Efeitos secundários pouco frequentes que afectam 1 a 10 em 1000 utilizadores estão listados abaixo:

- Redução dos glóbulos vermelhos que podem provocar palidez na pele e causar fraqueza e falta de ar
- Diminuição do apetite
- Incapacidade de dormir, sonolência
- Convulsões, vertigem, sensação de andar à roda, formigueiro, dormência, alterações no paladar
- Prisão de ventre, dificuldade em fazer a digestão, gases, boca seca
- Dor muscular
- Alterações no fígado e amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- Pápulas, bolhas, comichão e aumento da transpiração
- Cansaço, sensação geral de má disposição, febre

Efeitos secundários raros que afectam 1 a 10 em 10 000 utilizadores estão listados abaixo:

- Número abaixo do normal dos glóbulos brancos que nos ajudam a defender contra as infecções e de células sanguíneas que ajudam a parar a hemorragia
- Coloração vermelha ou púrpura da pele que pode ser causada pela baixa contagem de plaquetas, outra alteração das células sanguíneas
- Níveis baixos de potássio no sangue
- Alterações nas análises sanguíneas (níveis elevados de colesterol)
- Tremores
- Electrocardiograma anómalo, alteração do batimento ou ritmo cardíaco
- Falência do fígado
- Reacções alérgicas (algumas vezes graves), incluindo erupção vesicular generalizado e descamação da pele, reacções na pele graves, inchaço dos lábios ou face
- Queda de cabelo

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR DIFLUCAN

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não utilize Diflucan após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Pó para suspensão oral (frasco de 60 ml): Mantenha o frasco bem fechado. Conservar a temperatura inferior a 25°C.
- Pó para suspensão oral (frasco de 175 ml): Mantenha o frasco bem fechado. Conservar a temperatura inferior a 25°C.
- Após reconstituição, conserve a suspensão a temperatura inferior a 30°C, não congele.
- O prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Diflucan

- A substância activa é o fluconazol.
- Os outros componentes são: sacarose, sílica coloidal anidra, dióxido de titânio (E171), goma xantana, citrato de sódio, ácido cítrico anidro, benzoato de sódio e aroma natural de laranja (contendo óleo de laranja e maltodextrina).

### Qual o aspecto de Diflucan 10 mg/ml and 40 mg/ml pó para suspensão oral e conteúdo da embalagem

#### **Frasco de 60 ml:**

- Diflucan pó para suspensão oral 10 mg/ml e 40 mg/ml é um pó seco branco a esbranquiçado. Após a adição da água ao pó (de acordo com as instruções no folheto para os profissionais de saúde) é produzida uma suspensão com sabor a laranja que contém o equivalente a 10 mg ou 40 mg de fluconazol por ml.
- Em cada frasco a mistura de pó e água perfaz 35 ml de suspensão.
- Pode ser também fornecido 1 colher doseadora de 5 ml e/ou uma seringa doseadora graduada de 5 ml com um adaptador.

#### **Frasco de 75 ml:**

- Diflucan pó para suspensão oral 10 mg/ml é um pó seco branco a esbranquiçado. Após a adição da água ao pó (de acordo com as instruções no folheto para os profissionais de saúde) é produzida uma suspensão com sabor a laranja que contém o equivalente a 10 mg de fluconazol por ml.
- Em cada frasco a mistura de pó e água perfaz 100 ml de suspensão.
- Pode ser também fornecido 1 copo doseador para medir a dose correcta.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

### Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência} [A ser completado nacionalmente]

.....

**A informação seguinte destina-se apenas a médicos ou outros profissionais de saúde:**

**Instruções para preparar a suspensão:**

A suspensão reconstituída irá dar uma suspensão branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

**Frasco de 60 ml:**

1. Bata no frasco para libertar o pó
2. Adicione uma pequena quantidade de água destilada e agite vigorosamente. Adicione água até à marca indicada no rótulo do frasco (isto corresponde a adicionar 24 ml de água)
3. Agite bem durante 1 a 2 minutos de modo a obter uma suspensão bem misturada.
4. Escreva a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias). Qualquer suspensão não utilizada após esta data deve ser devolvida ao seu farmacêutico

**Frasco de 175 ml:**

1. Bata no frasco para libertar o pó
2. Meça 66 ml de água destilada e adicione a água ao frasco.
3. Agite bem durante 1 a 2 minutos de modo a obter uma suspensão bem misturada.
4. Escreva a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 28 dias). Qualquer suspensão não utilizada após esta data deve ser devolvida ao seu farmacêutico

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Diflucan e nomes associados ( ver anexo I ) 2 mg/ml solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

fluconazol

#### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto:

1. O que é Diflucan e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado o Diflucan
3. Como administrar Diflucan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Diflucan
6. Outras informações

### 1. O QUE É DIFLUCAN E PARA QUE É UTILIZADO

O Diflucan pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. A substância activa é o fluconazol.

O Diflucan é utilizado em adultos para tratar infecções causadas por fungos e pode também ser utilizado para prevenir que adquira uma candidíase. A causa comum mais frequente das infecções fúngicas é o fungo denominado *Candida*.

#### Adultos

Pode-lhe ser receitado este medicamento pelo seu médico para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Meningite criptocócica- uma infecção fúngica no cérebro
- Coccidioidomicose- uma doença no sistema broncopulmonar
- Infecções causadas por *Candida* presentes na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário.
- Candidíase das mucosas – infecção que em torno da boca, garganta e dentadura ferida da boca

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir
- Prevenir que a candidíase da boca e garganta volte a surgir
- Prevenir infecções causada por *Candida* (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)

#### Crianças e adolescentes (dos 0 aos 17 anos de idade )

Pode-lhe ser receitado este medicamento pelo seu médico para tratar os seguintes tipos de infecção fúngica:

- Candidíase das mucosas – infecção ao redor da boca , garganta
- Infecções causadas por *Candida* presente na circulação sanguínea, nos órgãos (por ex. coração, pulmões) ou tracto urinário.
- Meningite criptocócica – uma infecção fúngica no cérebro

Pode-lhe ser também receitado Diflucan para:

- Prevenir infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente).
- Prevenir a meningite criptocócica volte a surgir

## 2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO DIFLUCAN

### **Não deve ser tratado com Diflucan:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao fluconazol, a outros medicamentos que tomou para tratar infecções fúngicas ou a qualquer outro componente de Diflucan. Os sintomas podem incluir comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar
- se está a tomar astemizol, terfenadina (medicamentos anti-histamínicos para alergias)
- se está a tomar cisaprida (utilizada para problemas de estômago)
- se está a tomar pimozida (utilizada para tratar doença mental)
- se está a tomar quinidina (utilizado para tratar arritmia cardíaca)
- se está a tomar eritromicina (um antibiótico para tratar infecções)

### **Tome especial cuidado com Diflucan**

#### **Informe o seu médico se :**

- tem problemas no fígado ou rim
- sofre de doença cardíaca incluindo problemas no ritmo do coração
- se tem níveis anómalos de potássio, cálcio ou magnésio no seu sangue
- se surgirem reacções de pele grave (comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar).

#### **Ao tomar Diflucan com outros medicamentos**

Informe o seu médico **imediatamente** se estiver a tomar astemizol, terfenadina (um anti-histamínico para tratar alergias) ou cisaprida (utilizado para problemas de estômago) ou pimozida (utilizado para tratar doença mental) ou quinidina (utilizado para tratar arritmias cardíacas) ou eritromicina (um antibiótico para tratar infecções) visto que estes não podem ser tomados com Diflucan (ver secção “Não tomar Diflucan”)

Existem alguns medicamentos que podem interagir com o Diflucan.

Assegure-se que o seu médico tem conhecimento se está a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- rifampicina ou rifabutina (antibióticos para infecções)
- alfentanilo, fentanilo (utilizados como anestésicos)
- amitriptilina, nortriptilina (utilizados como anti-depressivos)
- anfotericina B, voriconazol (antifúngicos)
- medicamentos que tornam o sangue mais fluído para prevenir coágulos sanguíneos (varfarina ou medicamentos similares)
- benzodiazepinas (midazolam, triazolam ou medicamentos similares) utilizados para o ajudar a dormir ou para a ansiedade
- carbamazepina, fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões)
- nifedipina, isradipina, amlodipina, felodipina e losartan (para a hipertensão – pressão arterial elevada)
- ciclosporina, everolimus, sirolímus ou tacrolímus (para prevenir a rejeição do transplante)
- ciclofosfamida, alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina ou medicamentos similares) utilizados no tratamento do cancro
- halofantrina (utilizada no tratamento da malária)
- estatinas (atorvastatina, sinvastatina e fluvastatina ou medicamentos similares) utilizado para reduzir os níveis de colesterol elevados
- metadona (utilizado na dor)
- celecoxib, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs))



- contraceptivos orais
- prednisona (esteróide)
- zidovudina, também conhecido como AZT; saquinavir (utilizados em doentes infectados com o VIH)
- medicamentos para a diabetes como a clorpropamida, glibenclamida, glizipida ou tolbutamida
- teofilina (utilizado para controlar a asma)
- vitamina A (suplemento nutricional)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe o seu médico se está grávida, a tentar engravidar ou a amamentar. Não deve tomar Diflucan enquanto estiver grávida ou a amamentar a menos que o seu médico lhe tenha dito para o tomar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Diflucan**

Diflucan contém 0,154 mmol de sódio por ml. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio

## **3. COMO ADMINISTRAR DIFLUCAN**

Este medicamento deve ser administrado pelo seu médico ou enfermeira como uma injeção (perfusão) lenta na sua veia. O Diflucan é fornecido como uma solução. Não será diluído. Existe mais informação para os profissionais de saúde numa secção no fim do folheto informativo.

As doses habituais do medicamento para as diferentes infecções estão descritas abaixo. Fale com o seu médico ou enfermeira se tem dúvidas do porque é que lhe está a ser administrado Diflucan.

### **Adultos**

Indicação	Dose
Tratamento da meningite criptocócica	400 mg no primeiro dia e depois 200 a 400 mg uma vez por dia durante 6 a 8 semanas ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Prevenir que a meningite criptocócica volte a surgir	200 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento da coccidioidomicose	200 a 400 mg uma vez por dia de 11 meses até 24 meses ou por mais tempo se for necessário. Algumas vezes as doses são aumentadas até 800 mg
Infecções fúngicas internas causadas pela Candida	800 mg no primeiro dia e depois 400 mg uma vez por dia até que lhe digam para parar
Tratamento de infecções ao redor da boca, garganta e lesões da boca provocadas por prótese dentária	200 mg a 400 mg no primeiro dia e depois 100 mg a 200 mg até que lhe digam para parar

Tratamento da candidíase das mucosas – a dose depende onde a infecção está localizado	50 a 400 mg uma vez por dia durante 7 a 30 dias até que lhe digam para parar
Para prevenir que as infecções da mucosa da boca e garganta voltem a aparecer	100 mg a 200 mg uma vez por dia, ou 200 mg 3 vezes numa semana, enquanto enquanto correr o risco de adquirir a infecção
Prevenir infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	200 a 400 mg uma vez por dia enquanto estiver em risco de adquirir uma infecção

### **Adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade**

Siga a dose prescrita pelo seu médico (quer posologia para adultos ou crianças).

### **Crianças até os 11 anos de idade**

A dose máxima diária para crianças é 400 mg.

A dose será baseada no peso da criança em quilogramas.

Indicação	Dose diária
Infecções das mucosas e da garganta causadas por Candida– a dose e duração depende da gravidade da infecção e onde a infecção está localizado	3 mg por kg de peso corporal (pode ser usada uma dose inicial de 6 mg por kg de peso corporal no primeiro dia)
Meningite criptocócica ou infecções fúngicas internas causadas por Candida	6 mg a 12 mg por kg de peso corporal
Prevenir nas crianças infecções causada por Candida (se o seu sistema imunitário está fraco ou não está a funcionar correctamente)	3 mg a 12 mg por kg de peso corporal

### **Utilização nas crianças dos 0 às 4 semanas de idade**

Utilização em crianças das 3 às 4 semanas de idade:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 2 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 48h.

Utilização em crianças com idade inferior a 2 semanas:

A mesma dose de acordo com a tabela acima mas administrada a cada 3 dias. A dose máxima é 12 mg por kg de peso corporal cada 72h.

Os médicos prescrevem doses diferentes para esta infecção. Tome o seu medicamento sempre de acordo com as instruções do seu médico. Se não tem a certeza, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

### **Idosos**

Deve ser dada a dose habitual para adultos excepto se tiver problemas renais.

### **Doentes com problemas renais**

O seu médico pode alterar a sua dose, dependendo da função dos seus rins.

### **Se lhe for administrado mais Diflucan do que deveria**

Se estiver preocupado que lhe poderá ter sido administrado demasiado Diflucan, fale com o seu médico ou enfermeira imediatamente. Os sintomas de uma possível sobredosagem incluem ouvir, ver, sentir e pensar em coisas que não são reais (alucinações e comportamento paranóico).

#### **Caso uma dose de Diflucan tenha sido esquecida**

Como lhe vai ser administrado este medicamento sobre supervisão médica, é pouco provável que uma dose seja esquecida. No entanto, fale com o seu médico ou farmacêutico se pensa que tenha sido esquecida uma dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Diflucan pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Algumas pessoas desenvolvem **reações alérgicas** apesar de reacções alérgicas graves são raras. Se sentir alguns dos seguintes sintomas, **fale com o seu médico imediatamente**.

- Pieira, dificuldade em respirar ou aperto no peito súbitos
- Inchaço das pálpebras, face ou lábios
- Comichão por todo o corpo, vermelhidão da pele ou manchas vermelhas com comichão
- Erupção cutânea
- Reacções graves na pele, tais como erupções que causam bolhas (estas podem afectar a boca e a língua).

Diflucan pode afectar o seu fígado. Os sintomas de problemas no fígado incluem:

- Cansaço
- Perda de apetite
- Vómitos
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)

Se algum destes sintomas ocorrer, pare de tomar Diflucan e **fale com o seu médico imediatamente**.

#### **Outros efeitos secundários:**

Adicionalmente, se algum dos seguintes efeitos secundários se tornar grave ou se notar algum efeito secundário não listado no folheto informativo, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Efeitos secundários frequentes que afectam 1 a 10 em 100 utilizadores estão listados abaixo:

- Dor de cabeça
- Desconforto no estômago, diarreia, má disposição, vómitos
- Aumento dos marcadores da função do fígado nas análises ao sangue
- Erupção cutânea

Efeitos secundários pouco frequentes que afectam 1 a 10 em 1000 utilizadores estão listados abaixo:

- Redução dos glóbulos vermelhos que podem provocar palidez na pele e causar fraqueza e falta de ar
- Diminuição do apetite
- Incapacidade de dormir, sonolência
- Convulsões, vertigem, sensação de andar à roda, formigueiro, dormência, alterações no paladar
- Prisão de ventre, dificuldade em fazer a digestão, gases, boca seca
- Dor muscular
- Alterações no fígado e amarelecimento da pele e olhos (icterícia)
- Pápulas, bolhas, comichão e aumento da transpiração

- Cansaço, sensação geral de má disposição, febre

Efeitos secundários raros que afectam 1 a 10 em 10 000 utilizadores estão listados abaixo:

- Número abaixo do normal dos glóbulos brancos que nos ajudam a defender contra as infecções e de células sanguíneas que ajudam a parar a hemorragia
- Coloração vermelha ou púrpura da pele que pode ser causada pela baixa contagem de plaquetas, outra alteração das células sanguíneas
- Níveis baixos de potássio no sangue
- Alterações nas análises sanguíneas (níveis elevados de colesterol)
- Tremores
- Electrocardiograma anómalo, alteração do batimento ou ritmo cardíaco
- Falência do fígado
- Reacções alérgicas (algumas vezes graves), incluindo erupção vesicular generalizado e descamação da pele, reacções na pele graves, inchaço dos lábios ou face
- Queda de cabelo

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR DIFLUCAN

- Manter fora do alcance e da vista das crianças
- Não utilize Diflucan após o prazo de validade impresso no embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Frascos para injectáveis de vidro: não congelar
- Sacos pastificados de PVC: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar. Este medicamento destina-se a utilização única. Uma vez aberta, qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Diflucan

- A substância activa é o fluconazol.
- Cada ml contém 2 mg de fluconazol.
- Os outros componentes são: cloreto de sódio, água para preparação injectáveis e hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

### Qual o aspecto de Diflucan e conteúdo da embalagem

- A Diflucan é uma solução transparente incolor sem partículas visíveis.
- Pode ser fornecida tanto em frascos para injectáveis contendo um total de 50 mg, 100 mg, 200 mg ou 400 mg de fluconazol como em 1, 5, 10 ou 20 sacos de PVC contendo um total de 200 mg ou 400 mg de fluconazol.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência} [A ser completado nacionalmente]

---

**A informação seguinte destina-se apenas a médicos ou outros profissionais de saúde:**

A perfusão intravenosa deve ser administrada a uma velocidade que não deve exceder 10 ml/min. O Diflucan é formulado em cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para perfusão, cada 200 mg (frasco 100 ml) contém 15 mmol tanto de Na<sup>+</sup> como de Cl<sup>-</sup>. Porque o Diflucan está disponível como uma solução diluída de cloreto de sódio, nos doentes que estão a fazer uma dieta restrita em sódio ou restrição de fluidos, deve-se ter em atenção à velocidade da administração do fluido.

O fluconazol intravenoso para perfusão é compatível com os seguintes líquidos de administração:

- a) Dextrose 5% e 20%
- b) Solução de Ringer
- c) Solução de Hartman
- d) Cloreto de potássio em dextrose
- e) Bicarbonato de sódio 4,2% e 5%
- f) Aminofusina 3,5%
- g) Soro fisiológico 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (diálise interperitoneal soln 6,36%)

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

A solução para perfusão é apenas para utilização única.

Do ponto de vista microbiológico, as diluições devem ser utilizadas de imediato. Se não forem logo utilizadas, nos tempos e nas condições de conservação, a sua utilização é da responsabilidade do utilizador e normalmente não é mais longa que 24h a 2-8°C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em locais controlados e com condições de assépticas validadas.

A diluição deve ser feita em condições assépticas. A solução deve ser inspeccionada visualmente para detecção de partículas e alteração de cor antes da administração. A solução deve apenas ser utilizada se estiver transparente e livre de partículas.

Qualquer medicamento não utilizado ou material deve ser eliminado de acordo com as regras locais.