

The logo for Clarís, featuring the word "Clarís" in a blue serif font with a red flourish under the "s".

Clarís

EXOMAX
(fluconazol)

Clarís Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Solução injetável

2 mg/mL



EXOMAX
fluconazol 2 mg/mL
Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução injetável estéril e apirogênica.
Apresentação: bolsa plástica (UniBag) de 100 mL.

SISTEMA FECHADO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

VIA INTRAVENOSA

COMPOSIÇÃO

Cada 100 mL de solução injetável contém:

fluconazol 200 mg
excipientes q.s.p. 100 mL
Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O tratamento pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de cultura ou outros testes laboratoriais sejam conhecidos. Entretanto, assim que estes resultados estiverem disponíveis, o tratamento anti-infeccioso deve ser ajustado adequadamente.

1. Criptococose, incluindo meningite criptocócica e infecções em outros locais (por exemplo, pulmonares e cutâneas). Podem ser tratados pacientes saudáveis e pacientes portadores do vírus HIV, em transplantes de órgãos ou outras causas de imunossupressão. Exomax pode ser usado como terapia de manutenção para prevenir recidiva de doença criptocócica em pacientes portadores do vírus HIV.

2. Candidíase sistêmica, incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras formas de infecções invasivas por *Candida*. Isto inclui infecções do peritônio, endocárdio, olhos e trato pulmonar e urinário. Podem ser tratados pacientes com doenças malignas, pacientes em unidades de terapia intensiva, pacientes recebendo terapia citotóxica ou imunossupressiva ou com outros fatores que predisponham infecções por *Candida*.

3. Candidíase de mucosa. Isto inclui orofaríngea, esofágica, infecções broncopulmonares não invasivas, candidúria, candidíase mucocutânea e candidíase oral atrófica crônica (lesão bucal associada a dentaduras). Podem ser tratados pacientes saudáveis e pacientes com função imunocomprometida. Prevenção de recidiva de candidíase orofaríngea em pacientes portadores do vírus HIV.

4. Prevenção de infecções fúngicas em pacientes com doenças malignas e que estão predispostos a tais infecções devido à quimioterapia citotóxica ou radioterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Candidíase orofaríngea

Em um estudo realizado em 73 pacientes com candidíase orofaríngea após radioterapia devido a câncer de cabeça e pescoço, foi observado que o fluconazol (50 mg/dia, 7 dias) foi mais efetivo que a anfotericina B (10 mg, oral, 4 vezes ao dia, 14 dias). Após 14 dias, a taxa de resposta clínica e micológica foi de 92% e 46% para o fluconazol e de 72% e 31% para a anfotericina. Seis meses após o tratamento, 51% dos pacientes que usaram fluconazol e 66% dos que usaram anfotericina já apresentaram reinfecção¹.

Em outro estudo randomizado, 268 pacientes receberam fluconazol suspensão 50 mg/5 mL ou anfotericina B (0,5 g/5 mL) 5 mL, 3 vezes ao dia. A duração do tratamento foi de 10 dias para ambas as medicações. A eficácia do fluconazol foi maior do que a da anfotericina (taxa de cura de 48% e 35%, respectivamente), mas ao contrário do trabalho anterior, a diferença não era estatisticamente significante².

Em relação ao itraconazol, a eficácia do fluconazol é equivalente. Um trabalho avaliou 179 pacientes com candidíase orofaríngea associada ao HIV divididos em três grupos: um que recebeu itraconazol 200 mg/dia, por 14 dias, o segundo fluconazol 100 mg/dia, por 14 dias e o terceiro itraconazol 200mg/dia, por 7 dias. Após 14 dias do início do tratamento as lesões tinham desaparecido completamente em 97%, 87% e 86%, respectivamente³. Outros trabalhos mostraram resultados semelhantes⁴, porém, um estudo observou que o regime de 14 dias de fluconazol (100 mg/dia) e de itraconazol (100 mg/dia) tem eficácia equivalente (90%), mas o regime de 7 dias de itraconazol (100 mg/2 vezes ao dia) apresenta menor eficácia (82%)⁵.

O fluconazol (50 mg/dia) foi superior ao cetoconazol (200 mg/dia) para o tratamento de candidíase orofaríngea em pacientes portadores do vírus HIV em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado. Todos os pacientes que receberam fluconazol apresentaram cura clínica contra 75% dos que usaram cetoconazol ($p < 0,05$). A erradicação do fungo (evidenciada através de cultura negativa ao final do tratamento) foi observada em 87% e 69%, respectivamente, porém a diferença não foi estatisticamente significativa⁶. Em pacientes com câncer e candidíase oral a eficácia de fluconazol (100 mg/dia, oral) foi similar ao do cetoconazol (400 mg/dia) segundo um estudo duplo-cego e randomizado, que também observou que a recidiva do quadro ocorreu em tempo menor no grupo tratado com cetoconazol⁷.

Em 46 crianças infectadas pelo HIV, o fluconazol (3 mg/kg) foi tão efetivo quanto o cetoconazol (7 mg/kg) para o tratamento de candidíase orofaríngea⁸.

O fluconazol (150 mg, dose única oral) é mais efetivo que nistatina (500.000 UI, 4 vezes ao dia por 14 dias) para o tratamento de candidíase oral segundo um estudo multicêntrico realizado com 138 pacientes portadores do vírus HIV. A taxa de cura com fluconazol foi de 87% e a de nistatina de 52% e a taxa de recorrência após 28 dias (44% vs 18%) também foi estatisticamente significativa⁹.

Candidíase sistêmica

O fluconazol (200 a 600 mg/dia) foi mais efetivo e menos tóxico quando comparado a anfotericina B (0,3 a 1,2 mg/kg/dia) em 45 pacientes com câncer e candidíase hematogênica. Após o final do tratamento (10 a 13 dias), a taxa de resposta foi de 73% para pacientes tratados com fluconazol e 71% com anfotericina ($p < 0,0001$)¹⁰.

Em pacientes com candidíase sistêmica, sem neutropenia, a combinação entre anfotericina B e fluocitosina parece ser tão efetiva quanto o fluconazol. Em estudo prospectivo, randomizado, realizado com 72 pacientes de uma unidade de terapia intensiva, foram estudados 2 grupos: fluconazol (400 mg no primeiro dia e 200 mg nos subsequentes, via endovenosa) ou anfotericina (1 a 1,5 mg/kg em dias alternados) e fluocitosina (7,5 mg/dia).

Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos, tanto clínica como microbiologicamente. Apesar da combinação anfotericina/fluocitosina ter taxa de cura maior em casos de peritonite, esta diferença não foi estatisticamente significativa¹¹.

Outro estudo similar com 153 pacientes comparou fluconazol (400 mg/dia) e anfotericina (0,5 a 0,6 mg/kg/dia), ambos endovenosos, mantidos por 2 semanas após a última cultura positiva ou resolução da infecção. Os pacientes que receberam fluconazol após os primeiros 7 dias, se clinicamente bem, passavam a receber o fármaco por via oral. Não houve diferença estatística na taxa de cura entre os grupos (70% vs 79%, respectivamente)¹².

Candidíase Esofágica

O fluconazol (100 mg/2 vezes ao dia) mostrou taxas de cura endoscópica maior que o itraconazol (100 mg/2 vezes ao dia) após o primeiro episódio de candidíase esofágica em pacientes portadores do vírus HIV ($n=120$). Estes pacientes foram randomizados e receberam as medicações por 3 semanas. A remissão das lesões endoscópicas foi completa em 75%, e parcial em 25% dos pacientes que receberam fluconazol. Os pacientes que receberam itraconazol apresentaram índices de 38% e 47%, respectivamente, sendo que 4 pacientes não apresentaram cura clínica¹³. Outro estudo similar revelou que o fluconazol é mais eficaz do que o itraconazol a curto prazo, mas que esta vantagem se desfaz a longo prazo, quando a eficácia torna-se igual¹⁴.

A eficácia do fluconazol (3 mg/kg) é igual a do itraconazol (3 mg/kg) combinado com fluocitosina (100 mg/kg) segundo um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que foi realizado em 85 pacientes com candidíase esofágica relacionada ao HIV. O tratamento durava de 3 a 4 semanas. Após 3 meses do final do tratamento, a taxa de cura endoscópica do grupo que usou fluconazol foi de 89% e do grupo que usou a combinação 94% ($p = 0,6$), a taxa de cura foi de 94% e 97% ($p = 0,9$), respectivamente. Nenhuma das diferenças foi estatisticamente relevante¹⁵. Um estudo anterior do mesmo grupo já havia estudado de forma randomizada, duplo-cego e placebo-controlada fluconazol comparada a fluocitosina isoladamente observando que o fluconazol era mais eficaz¹⁶.

Cento e setenta e cinco pacientes com candidíase esofágica foram randomizados e receberam de forma duplo-cega fluconazol (200 mg/dia) ou caspofungina (50 mg/kg) via intravenosa por 7 a 21 dias. A taxa de resposta clínica e endoscópica combinadas, 5 e 7 dias após o final do tratamento foi similar entre os 2 grupos: 85% para os que receberam caspofungina e 81% nos que receberam fluconazol. Após 4 semanas do final do tratamento, 28% dos que usaram a caspofungina e 17% dos que usaram fluconazol tinham recaído ($p = 0,19$)¹⁷.

O fluconazol (100 mg/dia) é superior ao cetoconazol (200 mg/dia) para o tratamento de esofagite por *Candida* em pacientes portadores do vírus HIV. Cento e sessenta e nove pacientes com a patologia endoscopicamente comprovada foram incluídos em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego. A taxa de cura clínica entre os pacientes avaliados ($n = 143$), foi de 91% e 52% respectivamente¹⁸.

Meningite criptocócica

Em um estudo multicêntrico, randomizado, o fluconazol foi tão efetivo quanto a anfotericina para tratar meningite meningocócicas em pacientes portadores do vírus HIV. Foram avaliados 194 pacientes e nenhuma diferença significativa foi observada em relação à mortalidade¹⁹. Por outro lado, anfotericina (0,7 mg/kg endovenosa por 7 dias, seguido da mesma dose 3 vezes por semana por 9 semanas) combinada à fluocitosina (150 mg/kg/dia em 4 doses, na mesma frequência que a anfotericina) mostrou-se significativamente superior ao fluconazol (400 mg/dia por 10 semanas, seguido de 200 mg/dia como terapia de manutenção) para o tratamento de homens portadores do vírus HIV e meningite criptocócica. Dos 14 pacientes que foram incluídos no grupo do fluconazol, 8 apresentaram falha do tratamento, enquanto que no grupo da anfotericina/fluocitosina nenhum²⁰.

Para a prevenção de meningite criptocócica, o fluconazol (200 mg/dia, via oral) foi superior a anfotericina B semanal (1 mg/kg/dia, via intravenosa) em estudo realizado em pacientes portadores do vírus HIV²¹.

O itraconazol está associado à taxa de recidiva maior do que o fluconazol para o tratamento crônico de manutenção de meningite criptocócica em pacientes portadores do vírus HIV. Foram estudados 118 pacientes que receberam por um ano uma dose de 200 mg/dia da medicação randomizada. Este estudo foi interrompido por um monitor independente porque o braço do fluconazol apresentava superioridade muito importante. A taxa de recidivas capturadas por culturas líquóricas positivas foi de 4% (fluconazol) e 23% (itraconazol) ($p = 0,006$). A mortalidade não foi diferente entre os grupos²².

Profilaxia de infecções fúngicas

O fluconazol (400 mg/dia) foi estatisticamente mais eficaz que a anfotericina B (0,5 mg/kg 3 vezes por semana) para profilaxia de infecções fúngicas em 77 pacientes oncológicos²³. No mesmo ano um trabalho semelhante²⁴ obteve o mesmo resultado. Um terceiro, que estudou 502 pacientes gravemente imunocomprometidos, mostrou a superioridade do fluconazol sobre a anfotericina e a nistatina nesta indicação²⁵.

Um estudo randomizado comparou a efetividade do fluconazol (100 mg/dia, 1,5 mg/kg se o paciente pesasse menos de 40 kg) com clotrimazol (10 mg, 4 vezes ao dia) nos 100 dias seguintes a um transplante de medula em pacientes não neutropênicos e sem infecção fúngica ativa (172 pacientes). Estes pacientes apresentaram um risco de infecção fúngica superficial de 5% com fluconazol e 9% com clotrimazol ($p = 0,43$). As taxas de colonização foram de 13 e 18%, respectivamente, ao longo de 3 meses. Não houve mortalidade significante mesmo na reavaliação após 6 meses do tratamento²⁶.

Dois estudos observaram que o itraconazol é menos efetivo e melhor tolerado que o fluconazol para a profilaxia antifúngica em pacientes com doenças hematológicas malignas. O primeiro estudo randomizou 213 pacientes de forma duplo-cega em grupos que receberam 2 vezes ao dia 50 mg de fluconazol ou 100 mg de itraconazol associados ao início da quimioterapia e mantido até que a neutropenia tivesse resolvido. Nenhuma diferença significativa foi observada em relação a infecções definidas clínica e/ou microbiologicamente, febre de origem desconhecida, necessidade de anfotericina endovenosa, reações adversas ou mortalidade. O

segundo trabalho (não cego) observou 445 pessoas que usaram itraconazol solução oral 2,5 mg/kg, 2 vezes ao dia ou fluconazol suspensão oral 100 mg/dia durante o período de neutropenia. Houve 1 e 6 casos, respectivamente, de infecções fúngicas, sem significância estatística^{27,28}.

Referências bibliográficas

1. Finlay PM et al. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumors. *Br J Oral Maxillofac Surg* (34): 23 a 25, 1996.
2. Lefebvre J & Domenge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Lefebvre J & Domenge C* (38): 337 a 342, 2002.
3. Graybill JR et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Méd* (104): 33 a 39, 1998.
4. ICAAC Annual Meeting - Effects of itraconazole in the treatment of oral candidosis in HIV patients, a double-blind, double-dummy, randomized comparison with fluconazole. San Francisco, CA, EUA (112), 1995.
5. Phillips P et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* (26): 1368 a 1373, 1998.
6. De Wit S et al. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* (1): 746 a 748, 1989.
7. Meunier F. Fluconazole treatment of fungal infections in the immunocompromised host. *Semin Oncol* (17): 19 a 23, 1990.
8. Hernandez-Sampelayo T & Multicenter Study Group. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (13): 340 a 344, 1994.
9. Pons V et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* (24): 1204 a 1207, 1997.
10. Anaissie EJ et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Méd* (101): 170 a 176, 1996.
11. Abele-H M et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-Flucytosine for the treatment of systemic candida infection in the intensive care patients. *Infections* (24): 426 a 432, 1996.
12. Rex JH et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Méd*: 1325 a 1330, 1994.
13. Barbaro G & Dilorenzo G. Comparison of therapeutic activity of fluconazole and itraconazole in the treatment of oesophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Ital J Gastroenterol* (27): 175 a 180, 1995.
14. Barbaro G et al. Fluconazole versus itraconazole for Candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* (111): 1169 a 1177, 1996.
15. Barbaro G et al. Fluconazole vs itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, multicenter placebo-controlled study. *Chest* (110): 1507 a 1514, 1996^a.
16. Barbaro G et al. Fluconazole vs flucytosine in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Endoscopy* (27): 377 a 383, 1995.
17. Villanueva A et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Méd* (113): 294 a 299, 2002.
18. Laine L et al. Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of Candida Esophagitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Méd* (117): 655 a 660, 1992.
19. Saag MS et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Méd* (326): 83 a 89, 1992.
20. Larsen RA et al. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Méd* (113): 183 a 187, 1990.
21. Powderly WG et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Méd* (326): 793 a 798, 1992.
22. Saag MS et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* (28): 291 a 296, 1999.
23. Bodey GP et al. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia: fluconazole versus intravenous Amphotericin B. *Cancer* (73): 2099 a 2106, 1994.
24. Chandrasekar PH & Gatny GM. Effect of fluconazole prophylaxis on fever and use of amphotericin in neutropenic cancer patients. *Chemotherapy* (40): 136 a 143, 1994.
25. Ninane J. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect* (13): 330 a 337, 1994.
26. Macmillan M et al. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Méd* (112): 369 a 379, 2002.
27. Huijgens PC et al. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haematology. *J Clin Pathol* (52): 376 a 380, 1999.
28. Morgenstern GR et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* (105): 901 a 911, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: derivados triazólicos

O fluconazol, um agente antifúngico triazólico, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteroides.

A administração oral e intravenosa de fluconazol demonstrou ter atividade em uma variedade de modelos animais com infecção fúngica. Foi demonstrada atividade contra micoses oportunistas, tais como infecções por *Candida spp.*, incluindo candidíase sistêmica em animais imunocomprometidos; por *C. neoformans*, incluindo infecções intracranianas; por *Microsporium spp.* e por *Trichophyton spp.* O fluconazol também se mostrou ativo em modelos animais de micoses endêmicas, incluindo infecções com *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, incluindo infecções intracranianas e com *Histoplasma capsulatum* em animais normais ou imunodeprimidos.

Foram relatados casos de superinfecção por outras espécies de *Candida*, que não a *C. albicans*, as quais muitas vezes não são suscetíveis ao fluconazol (por exemplo, *Candida krusei*). Esses casos podem requerer terapia antifúngica alternativa.

O fluconazol é altamente específico para as enzimas dependentes do citocromo fúngico P450. Uma dose diária de 50 mg de fluconazol por até 28 dias demonstrou não afetar as concentrações plasmáticas de testosterona nos homens ou as concentrações de esteroides em mulheres em idade reprodutiva. O fluconazol em doses de 200 mg a 400 mg diários não afeta de modo clinicamente significativo os

níveis de esteroides endógenos ou a resposta estimulada do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em voluntários sadios do sexo masculino. Estudos de interação com antipirina indicam que o fluconazol, em dose única ou doses múltiplas de 50 mg, não afeta o metabolismo da mesma.

Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do fluconazol são similares após administração por via intravenosa e oral.

Após administração oral, o fluconazol é bem absorvido e os níveis plasmáticos e de biodisponibilidade sistêmica estão acima de 90% dos níveis obtidos após administração intravenosa. A absorção oral não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos. Em jejum, os picos de concentração plasmática ocorrem entre 0,5 e 1,5 hora após a dose, com meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 30 horas. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose. Após 4-5 dias com doses diárias, são alcançados 90% dos níveis de equilíbrio (*steady state*).

A administração de uma dose de ataque (no Dia 1), equivalente ao dobro da dose diária usual, atinge níveis plasmáticos de aproximadamente 90% dos níveis de equilíbrio (*steady state*) no Dia 2. O volume aparente de distribuição aproxima-se do volume total corpóreo de água. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (11%-12%).

O fluconazol apresenta boa penetração em todos os fluidos corpóreos estudados. Os níveis de fluconazol na saliva e escarro são semelhantes aos níveis plasmáticos. Em pacientes com meningite fúngica, os níveis de fluconazol no fluido cérebro-espinal (FCE) são aproximadamente 80% dos níveis plasmáticos correspondentes.

Altas concentrações de fluconazol na pele, acima das concentrações séricas, foram obtidas no extrato córneo, derme, epiderme e suor écrino. O fluconazol acumula no extrato córneo. Durante o tratamento com dose única diária de 50 mg, a concentração de fluconazol após 12 dias foi de 73 mcg/g e 7 dias depois do término do tratamento a concentração foi de 5,8 mcg/g. Em tratamento com dose única semanal de 150 mg, a concentração de fluconazol no extrato córneo no Dia 7 foi de 23,4 mcg/g e 7 dias após a segunda dose, a concentração ainda era de 7,1 mcg/g.

A concentração de fluconazol nas unhas após 4 meses de dose única semanal de 150 mg foi de 4,05 mcg/g em unhas saudáveis e de 1,8 mcg/g em unhas infectadas e o fluconazol ainda era detectável em amostras de unhas 6 meses após o término do tratamento.

A principal via de excreção é a renal, com aproximadamente 80% da dose administrada encontrada como fármaco inalterado na urina. O *clearance* do fluconazol é proporcional ao *clearance* da creatinina. Não há evidência de metabólitos circulantes.

A meia-vida longa de eliminação plasmática serve de suporte para a terapia de dose única para candidíase vaginal e dose única diária ou semanal para outras indicações.

Um estudo farmacocinético em 10 lactantes, que pararam de amamentar temporária ou permanentemente seus lactentes, avaliou as concentrações de fluconazol no plasma e no leite materno por 48 horas após uma dose única de 150mg de fluconazol. O fluconazol foi detectado no leite materno em uma concentração média de aproximadamente 98% das do plasma materno. O pico médio da concentração de leite materno foi de 2,61 mg/L às 5,2 horas pós-dose.

Farmacocinética em Crianças

Os seguintes dados farmacocinéticos foram relatados em crianças conforme Tabela 1:

Tabela 1: Dados de Farmacocinética em Crianças			
Idade estudada	Dose (mg/kg)	Meia-vida (horas)	AUC (µg.h/mL)
11 dias – 11 meses	Única – IV 3 mg/kg	23,0	110,1
9 meses – 13 anos	Única – Oral 2 mg/kg	25,0	94,7
9 meses – 13 anos	Única – Oral 8 mg/kg	19,5	362,5
5 – 15 anos	Múltipla – IV 2 mg/kg	17,4*	67,4*
5 – 15 anos	Múltipla – IV 4 mg/kg	15,2*	139,1*
5 – 15 anos	Múltipla – IV 8 mg/kg	17,6*	196,7*
Idade média de 7 anos	Múltipla – Oral 3 mg/kg	15,5	41,6

* Referente ao último dia

Em recém-nascidos prematuros (em torno de 28 semanas de gestação), foi administrada uma dose intravenosa de 6 mg/kg de fluconazol a cada 3 dias, por um máximo de 5 doses, enquanto o recém-nascido prematuro se encontrava na unidade de terapia intensiva. A meia-vida média (horas) foi de 74 (variando entre 44-185) no Dia 1, diminuindo com o tempo para uma meia-vida média de 53 (variando entre 30-131) no Dia 7 e 47 (variando entre 27-68) no Dia 13.

A AUC (em µg.h/mL) foi de 271 (variando entre 173-385) no Dia 1, aumentando para um valor médio de 490 (variando entre 292-734) no Dia 7 e diminuindo para um valor médio de 360 (variando entre 167-566) no Dia 13.

O volume de distribuição (mL/kg) foi de 1.183 (variando entre 1.070-1.470) no Dia 1, aumentando com o tempo para um valor médio de 1.184 mL/kg (variando entre 510-2.130) no Dia 7 e de 1.328 mL/kg (variando entre 1.040-1.680) no Dia 13.

Farmacocinética em Idosos

Um estudo farmacocinético foi conduzido em 22 indivíduos com 65 anos de idade ou mais, recebendo dose única oral de 50 mg de fluconazol. Dez desses indivíduos receberam diuréticos concomitantemente. A C_{max} foi de 1,54 µg/mL e ocorreu 1,3 hora após a administração. A AUC média foi de 76,4 ± 20,3 µg.h/mL e a meia-vida terminal média foi de 46,2 horas. Esses valores dos parâmetros farmacocinéticos são maiores do que os valores análogos relatados em voluntários jovens, normais e do sexo masculino. A coadministração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a C_{max} . Além disso, o *clearance* de creatinina (74 mL/min), a porcentagem de fármaco inalterado recuperado na urina (0-24 horas, 22%) e o *clearance* renal de fluconazol estimado (0,124 mL/min/kg) para os indivíduos idosos geralmente foram menores do que aqueles encontrados nos voluntários jovens. Assim, a alteração da disposição de fluconazol em indivíduos idosos parece estar relacionada à redução da função renal característica deste grupo. Um comparativo da meia-vida de eliminação terminal *versus* o *clearance* de creatinina de cada indivíduo, comparado à curva prevista de meia-vida – *clearance* de creatinina derivado de indivíduos normais e indivíduos com variação no grau de insuficiência renal, indicaram que 21 de 22 indivíduos caíram dentro da curva prevista de meia-vida – *clearance* de creatinina (limite de confiança de 95%). Esses resultados são consistentes com a hipótese de que valores maiores para os parâmetros farmacocinéticos, observados em pacientes idosos, comparados à voluntários jovens normais do sexo masculino, são devidos à redução da função renal que é esperada nos pacientes idosos.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese

O fluconazol não apresentou evidência de potencial carcinogênico em camundongos e ratos tratados por 24 meses com doses orais de 2,5; 5 ou 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2-7 vezes maiores que a dose recomendada para humanos). Ratos machos tratados com 5 e 10 mg/kg/dia apresentaram um aumento na incidência de adenomas hepatocelulares.

Mutagênese

O fluconazol, com ou sem ativação metabólica, apresentou resultado negativo em testes para mutagenicidade em quatro cepas de *S. typhimurium* e na linhagem de linfoma L5178Y de camundongos. Estudos citogenéticos *in vivo* (células da medula óssea de murinos, seguido de administração oral de fluconazol) e *in vitro* (linfócitos humanos expostos a 1.000 µg/mL de fluconazol) não demonstraram evidências de mutações cromossômicas.

Alterações na Fertilidade

O fluconazol não afetou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas tratados oralmente com doses diárias de 5 mg/kg, 10 mg/kg ou 20 mg/kg ou doses parenterais de 5 mg/kg, 25 mg/kg ou 75 mg/kg, embora o início do trabalho de parto tenha sido levemente retardado com doses orais de 20 mg/kg. Em um estudo perinatal intravenoso com ratos e doses de 5 mg/kg, 20 mg/kg e 40 mg/kg, foram observados distúrcia e prolongamento do parto em algumas fêmeas com dose de 20 mg/kg (aproximadamente 5-15 vezes maior que a dose recomendada para humanos) e 40 mg/kg, mas não com 5 mg/kg. Os distúrcios no parto foram refletidos por um leve aumento no número de filhotes natimortos e redução da sobrevivência neonatal nestes níveis de dose. Os efeitos no parto em ratos se mostraram consistentes com a propriedade espécie-específica de diminuir o estrógeno, produzida por altas doses de fluconazol. Esta modificação hormonal não foi observada em mulheres tratadas com fluconazol (vide "Propriedades farmacodinâmicas").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Exomax não deve ser utilizado em pacientes com conhecida sensibilidade ao fármaco, compostos azólicos ou a qualquer componente da fórmula. A coadministração com terfenadina é contraindicada a pacientes recebendo doses múltiplas de fluconazol de 400 mg/dia ou mais, baseada em um estudo de interação com doses múltiplas.

A coadministração de outros fármacos que conhecidamente prolongam o intervalo QT e que são metabolizados através das enzimas da CYP3A4, como cisaprida, astemizol, eritomicina, pimozida e quinidina, é contraindicada em pacientes que recebem fluconazol (vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exomax deve ser administrado com cautela aos pacientes com disfunção hepática.

O fluconazol tem sido associado a raros casos de toxicidade hepática grave incluindo fatalidades, principalmente em pacientes com enfermidade de base grave. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não foi observada qualquer relação com a dose total diária, duração do tratamento, sexo ou idade do paciente. A hepatotoxicidade causada pelo fluconazol geralmente tem sido reversível com a descontinuação do tratamento. Pacientes que apresentam testes de função hepática anormais durante o tratamento com Exomax devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. Exomax deve ser descontinuado se houver o aparecimento de sinais clínicos ou sintomas relacionados ao desenvolvimento de danos hepáticos que possam ser atribuídos ao fluconazol.

Alguns pacientes têm desenvolvido raramente reações cutâneas esfoliativas durante o tratamento com fluconazol, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Pacientes portadores do vírus HIV são mais predispostos a desenvolver reações cutâneas graves a diversos fármacos. Caso os pacientes sob tratamento de infecções fúngicas superficiais desenvolvam *rash* cutâneo que seja considerado atribuível ao fluconazol, o medicamento deve ser descontinuado e terapia posterior com este agente deve ser desconsiderada. Pacientes com infecções fúngicas sistêmicas/invasivas que desenvolveram *rashes* cutâneos devem ser monitorados, sendo que o fluconazol deve ser descontinuado se ocorrerem lesões bolhosas ou eritemas multiformes.

A coadministração de fluconazol, em doses menores que 400 mg/dia, com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorada (vide itens 4. Contraindicações e 6. Interações Medicamentosas).

Em raros casos, assim como ocorre com outros azólicos, tem sido relatada anafilaxia.

Alguns azólicos, incluindo o fluconazol, foram associados ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Durante o período pós-comercialização, ocorreram casos muito raros de prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* em pacientes recebendo fluconazol. Estes relatos incluíram pacientes gravemente doentes com vários fatores de riscos concomitantes que podem ter contribuído para a ocorrência destes eventos, tais como doença estrutural do coração, anormalidades de eletrólitos e uso de medicamentos concomitantes.

O fluconazol deve ser administrado com cuidado a pacientes com essas condições potencialmente pró-arrítmicas.

O fluconazol deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

O fluconazol é um inibidor da CYP2C9 e é um inibidor moderado da CYP3A4. O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. Pacientes tratados com fluconazol que são tratados concomitantemente com fármacos com uma janela terapêutica estreita que são metabolizados pela CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 devem ser monitorados (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Insuficiência adrenal tem sido relatada em pacientes recebendo outros azóis (por exemplo, cetoconazol).

Casos reversíveis de insuficiência adrenal foram relatados em pacientes recebendo fluconazol.

Fertilidade, gravidez e lactação

Uso durante a gravidez

O uso durante a gravidez deve ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais, nas quais o fluconazol pode ser usado se o benefício superar o possível risco para o feto. Devem ser consideradas medidas contraceptivas eficazes nas mulheres em idade fértil que devem continuar durante todo o período de tratamento e durante aproximadamente uma semana (5 a 6 meia-vidas) após a dose final.

Houve relatos de aborto espontâneo e anormalidades congênitas em lactentes cujas mães foram tratadas com 150 mg de fluconazol como dose única ou repetida no primeiro trimestre. Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para coccidioidomicose com altas doses (400 mg/dia a 800 mg/dia) de fluconazol por 3 meses ou mais. A relação entre o uso de fluconazol e esses eventos não está definida. Efeitos adversos fetais foram observados em animais apenas com altos níveis de dose associados à toxicidade materna.

Não houve efeitos nos fetos com doses de 5 mg/kg ou 10 mg/kg, aumentos de variantes anatômicas (costelas supranumerárias, dilatação da pelve renal) e retardo de ossificação no feto foram observados com doses de 25 mg/kg e 50 mg/kg ou doses maiores. Com doses variando de 80 mg/kg (aproximadamente 20 a 60 vezes a dose recomendada para humanos) a 320 mg/kg, a embrioletalidade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e ossificação cranio-

facial anormal. Esses efeitos são consistentes com a inibição da síntese de estrógeno em ratos e podem ser resultado dos efeitos conhecidos de queda de estrógeno durante a gravidez, organogênese e durante o parto.

Relatos de casos descrevem um padrão característico e raro de malformações congênitas entre as crianças cujas mães receberam doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol durante maior parte ou todo o primeiro trimestre de gravidez. As características observadas nessas crianças incluem: braquicefalia, fâcias anormal, desenvolvimento anormal calvária, fenda palatina, fêmur curvando, costelas e ossos longos finos, artrogripose, e doença cardíaca congênita.

Exomax é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Exomax é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes às do plasma (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). A meia-vida de eliminação pelo leite materno aproxima-se da meia-vida de eliminação plasmática de 30 horas. A dose diária estimada de fluconazol para lactentes pelo leite materno (assumindo um consumo médio de leite de 150 mL/kg/dia) baseado no pico médio da concentração de leite é de 0,39 mg/kg/dia, que é aproximadamente 40% da dose neonatal recomendada (< 2 semanas de idade) ou 13% da dose recomendada para lactentes para candidíase de mucosa.

A amamentação pode ser mantida após uma dose única de 150 mg de fluconazol. A amamentação não é recomendada após o uso repetido ou após altas doses de fluconazol. Os benefícios para o desenvolvimento e saúde da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe por Exomax e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada a partir de Exomax ou a partir de condições maternas fundamentais.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Ao dirigir veículos ou operar máquinas deve-se levar em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou convulsões.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante com os fármacos a seguir é contraindicado:

- **cisaprida:** existem relatos de eventos cardíacos, incluindo *Torsade de Pointes* em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com cisaprida. Um estudo controlado concluiu que o tratamento concomitante com fluconazol 200 mg uma vez ao dia e 20 mg de cisaprida quatro vezes ao dia produziu um aumento significativo nos níveis plasmáticos de cisaprida e prolongamento do intervalo QTc. A coadministração de fluconazol e cisaprida é contraindicada em pacientes que recebem fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

- **terfenadina:** foram realizados estudos de interação devido a ocorrência de disritmias cardíacas sérias secundárias do prolongamento do intervalo QTc em pacientes recebendo antifúngicos azólicos juntamente com terfenadina. Um estudo na dose diária de 200 mg de fluconazol não conseguiu demonstrar um prolongamento do intervalo QTc. Um outro estudo na dose diária de 400 mg e 800 mg de fluconazol demonstrou que fluconazol tomado em doses de 400 mg/dia ou mais aumenta significativamente os níveis plasmáticos de terfenadina quando tomada concomitantemente. O uso combinado de fluconazol em doses de 400 mg ou mais com terfenadina é contraindicado (vide item 4. Contraindicações). A coadministração de fluconazol em doses menores que 400 mg/dia com terfenadina deve ser monitorada cuidadosamente.

- **astemizol:** a administração concomitante de fluconazol com astemizol pode reduzir o *clearance* de astemizol. As concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol resultantes podem levar ao prolongamento do intervalo QT e raras ocorrências de *Torsade de pointes*. A coadministração de fluconazol e astemizol é contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

- **pimozida:** apesar de não estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com pimozida pode resultar em inibição do metabolismo de pimozida. Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida podem levar a um prolongamento do intervalo QT e a raras ocorrências de *Torsade de Pointes*. A coadministração de fluconazol e pimozida é contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

- **quinidina:** embora não estudada *in vitro* ou *in vivo*, a administração concomitante de fluconazol com a quinidina pode resultar em inibição do metabolismo da quinidina. O uso de quinidina tem sido associado com prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de *Torsades de Pointes*. A administração concomitante de fluconazol e quinidina é contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

- **eritromicina:** o uso concomitante de fluconazol e eritromicina tem o potencial de aumentar o risco de cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado, *Torsade de Pointes*) e, conseqüentemente, morte cardíaca súbita. Esta combinação deve ser evitada (vide item 4. Contraindicações).

O uso concomitante com os fármacos a seguir requer precauções e ajustes de dose.

Efeito de outros fármacos sobre o fluconazol:

- **hidroclorotiazida:** em um estudo de interação farmacocinética, a coadministração de doses múltiplas de hidroclorotiazida a voluntários saudáveis recebendo fluconazol aumentou as concentrações plasmáticas de fluconazol em 40%. Um efeito desta magnitude não deve requerer uma mudança na posologia de fluconazol em pacientes recebendo diuréticos concomitantes.

- **rifampicina:** a administração concomitante de fluconazol e rifampicina resultou numa redução de 25% na área sob a curva concentração versus tempo (AUC) e uma meia-vida 20% menor de fluconazol. Em pacientes recebendo rifampicina concomitante deve ser considerado um aumento da dose de fluconazol.

Efeito de fluconazol sobre outros fármacos:

O fluconazol é um inibidor moderado das isoenzimas 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). O fluconazol é também um inibidor da isoenzima CYP2C19. Além das interações observadas/documentadas mencionadas abaixo, existe um risco de aumento das concentrações plasmáticas de outros compostos metabolizados pela CYP2C9, pela CYP2C19 e pela CYP3A4 que sejam coadministrados com o fluconazol. Por isto deve-se ter cautela ao usar estas combinações e o paciente deve ser monitorado com cuidado. O efeito inibidor enzimático do fluconazol persiste por 4 a 5 dias após a descontinuação do tratamento de fluconazol por causa da meia-vida longa do fluconazol (vide item 4. Contraindicações).

- **alfentanila:** um estudo observou uma redução do *clearance* e do volume de distribuição, bem como um prolongamento do $t_{1/2}$ da alfentanila após tratamento concomitante com fluconazol. Um possível mecanismo de ação é a inibição da CYP3A4 pelo fluconazol. Pode ser necessário um ajuste da dose de alfentanila.

- **amitriptilina, nortriptilina:** o fluconazol aumenta o efeito da amitriptilina e da nortriptilina. 5-nortriptilina e/ou S-amitriptilina podem ser determinadas no início do tratamento combinado e após uma semana. A dose da amitriptilina/nortriptilina deve ser ajustada, se necessário.

- **anfotericina B:** a administração concomitante de fluconazol e anfotericina B em camundongos infectados normais e em camundongos imunodeprimidos apresentou os seguintes resultados: um pequeno efeito antifúngico aditivo na infecção sistêmica por *Candida albicans*, nenhuma interação na infecção intracraniana com *Cryptococcus neoformans* e antagonismo dos dois fármacos na infecção sistêmica com *Aspergillus fumigatus*. O significado clínico dos resultados obtidos nestes estudos é desconhecido.
- **anticoagulantes:** em um estudo de interação, o fluconazol aumentou o tempo de protrombina (12%) após a administração de varfarina em voluntários saudáveis do sexo masculino. Durante o período pós-comercialização, assim como outros antifúngicos azólicos, foram relatados eventos hemorrágicos (hematoma, epistaxe, sangramento gastrointestinal, hematúria e melena) em associação ao aumento no tempo de protrombina em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com a varfarina. O tempo de protrombina em pacientes recebendo anticoagulantes do tipo cumarínicos ou indandiona deve ser cuidadosamente monitorado. Pode ser necessário ajuste de dose desses anticoagulantes.
- **azitromicina:** um estudo com três braços do tipo *crossover*, aberto, randomizado em 18 voluntários saudáveis avaliou os efeitos da azitromicina, 1200 mg em dose única oral, sobre a farmacocinética de fluconazol, 800 mg em dose única oral, assim como os efeitos de fluconazol sobre a farmacocinética de azitromicina. Não houve interações significativas entre a farmacocinética de fluconazol e azitromicina.
- **benzodiazepínicos (ação curta):** logo após a administração oral de midazolam, o fluconazol resultou em um aumento substancial na concentração e nos efeitos psicomotores do midazolam. Esse efeito sobre o midazolam parece ser mais pronunciado após administração oral de fluconazol quando comparado à administração intravenosa. Se pacientes tratados com fluconazol necessitarem de uma terapia concomitante com um benzodiazepínico, deve ser considerada uma diminuição na dose do benzodiazepínico e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.
O fluconazol aumenta a AUC de triazolam (dose única) em aproximadamente 50%, a C_{max} em 20% a 32% e aumenta a $t_{1/2}$ em 25% a 50% devido à inibição do metabolismo de triazolam. Podem ser necessários ajustes da dose de triazolam.
- **carbamazepina:** o fluconazol inibe o metabolismo da carbamazepina e foi observado um aumento de 30% na carbamazepina sérica. Existe o risco de desenvolvimento de toxicidade da carbamazepina. Podem ser necessários ajustes da dose da carbamazepina dependendo de determinações da concentração/efeito.
- **bloqueadores do canal de cálcio:** determinados antagonistas de canal de cálcio di-hidropiridínicos (nifedipino, isradipino, anlodipino, verapamil e felodipino) são metabolizados pela CYP3A4. O fluconazol possui o potencial de aumentar a exposição sistêmica dos antagonistas do canal de cálcio. É recomendado o monitoramento frequente de eventos adversos.
- **celecoxibe:** durante o tratamento concomitante com fluconazol (200 mg diários) e celecoxibe (200 mg) a C_{max} e a AUC de celecoxibe aumentaram em 68% e 134%, respectivamente. Pode ser necessária a metade da dose de celecoxibe quando combinado com fluconazol.
- **ciclosporina:** o fluconazol aumenta significativamente a concentração e a AUC da ciclosporina. Esta combinação pode ser usada reduzindo a dose da ciclosporina, dependendo da concentração da ciclosporina.
- **ciclofosfamida:** o tratamento combinado de ciclofosfamida e fluconazol resulta em um aumento da bilirrubina sérica e da creatinina sérica. A combinação pode ser usada tendo consideração maior para o risco de bilirrubina sérica e creatinina sérica aumentadas.
- **fentanila:** foi relatado um caso fatal de possível interação entre fentanila e fluconazol. O autor considerou que o paciente faleceu de intoxicação por fentanila. Além disto, em um estudo cruzado randomizado com 12 voluntários saudáveis foi mostrado que o fluconazol retardou significativamente a eliminação da fentanila. A concentração elevada de fentanila pode levar à depressão respiratória.
- **halofantrina:** o fluconazol pode aumentar a concentração plasmática de halofantrina devido a um efeito inibitório sobre a CYP3A4.
- **inibidores da HMG-CoA redutase:** o risco de miopatia e rabdomiólise aumenta quando fluconazol é coadministrado com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP 3A4, como a atorvastatina e a simvastatina ou pela CYP2C9, como a fluvastatina. Se o tratamento concomitante for necessário, o paciente deve ser observado em relação a sintomas de miopatia e rabdomiólise e a creatinina quinase deve ser monitorada. Inibidores da HMG-CoA redutase devem ser descontinuados se for observado um aumento marcante da creatinina quinase ou houver diagnóstico ou suspeita de miopatia/rabdomiólise.
- **losartana:** fluconazol inibe o metabolismo de losartana a seu metabólito ativo (E-31 74), que é responsável pela maior parte do antagonismo do receptor de angiotensina II, que ocorre durante o tratamento com losartana. Os pacientes devem ter a sua pressão arterial monitorada continuamente.
- **metadona:** fluconazol pode aumentar a concentração sérica da metadona. Pode ser necessário ajuste da dose de metadona.
- **fármacos anti-inflamatórios não esteróides:** a C_{max} e a AUC de flurbiprofeno foram aumentadas em 23% e 81%, respectivamente, quando coadministrado com fluconazol comparado com a administração de flurbiprofeno sozinho. Do mesmo modo, a C_{max} e a AUC do isômero farmacologicamente ativo [S-(+)-ibuprofeno] foram aumentadas em 15% e 82%, respectivamente, quando fluconazol foi coadministrado com ibuprofeno racêmico (400 mg) comparado com a administração de ibuprofeno racêmico sozinho.
Apesar de não estudado especificamente, o fluconazol possui o potencial de aumentar a exposição sistêmica de outros medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) que são metabolizados pela CYP2C9 (p.ex., naproxeno, lomoxicam, meloxicam, diclofenaco). Recomenda-se monitoramento frequente de eventos adversos e da toxicidade relacionada à AINEs. Pode ser necessário ajuste da dose dos AINEs.
- **olaparibe:** inibidores moderados de CYP3A4, tais como o fluconazol, aumentam as concentrações plasmáticas de olaparibe. O uso concomitante não é recomendado. Se a combinação não puder ser evitada, limitar a dose de olaparibe a 200 mg duas vezes ao dia.
- **contraceptivos orais:** dois estudos farmacocinéticos com um contraceptivo oral combinado foram realizados usando doses múltiplas de fluconazol. Não houve efeitos relevantes no nível hormonal no estudo de 50 mg de fluconazol, enquanto que com 200 mg diários, as AUCs de etinilestradiol e de levonorgestrel aumentaram 40% e 24%, respectivamente. Assim, é improvável que o uso de doses múltiplas de fluconazol nestas doses tenha um efeito sobre a eficácia do contraceptivo oral combinado.
- **fenitoína:** o fluconazol inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Na coadministração, os níveis da concentração sérica da fenitoína devem ser monitorados para evitar a toxicidade pela fenitoína.
- **prednisona:** houve um relato de caso que um paciente com fígado transplantado tratado com prednisona desenvolveu insuficiência adrenocortical aguda quando um tratamento de 3 meses com fluconazol foi descontinuado. A descontinuação de fluconazol presumidamente causou uma atividade aumentada da CYP3A4 que levou a um metabolismo aumentado da prednisona. Pacientes em tratamento de longo prazo com fluconazol e prednisona devem ser monitorados cuidadosamente para insuficiência adrenocortical quando fluconazol é descontinuado.
- **rifabutina:** existem relatos de que há interação quando o fluconazol é administrado concomitantemente com a rifabutina, levando a níveis séricos aumentados de rifabutina de até 80%. Existem relatos de urticária em pacientes nos quais a rifabutina e o fluconazol estavam sendo coadministrados. Pacientes recebendo ambos os fármacos concomitantemente devem ser cuidadosamente monitorados.
- **saquinavir:** fluconazol aumenta a AUC de saquinavir em aproximadamente 50%, a C_{max} em aproximadamente 55% e diminui o *clearance* de saquinavir em aproximadamente 50% por causa da inibição do metabolismo hepático de saquinavir pela CYP3A4 e a inibição da P-glicoproteína. Podem ser necessários ajustes da dose de saquinavir.

- **sirolimo:** fluconazol aumenta as concentrações plasmáticas de sirolimo presumivelmente por inibição do metabolismo de sirolimo pela CYP3A4 e pela P-glicoproteína. Esta combinação pode ser usada com um ajuste da dose de sirolimo dependendo das determinações de efeito/concentração.

- **sulfonilureias:** foi mostrado que o fluconazol prolonga a meia-vida sérica de sulfonilureias orais administradas concomitantemente (por exemplo, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida) em voluntários saudáveis. Recomenda-se monitoramento frequente da glicemia e redução adequada da dose de sulfonilureia durante a coadministração.

- **tacrolimo:** o fluconazol pode aumentar as concentrações séricas de tacrolimo administrado por via oral em até 5 vezes por causa da inibição do metabolismo do tacrolimo pela CYP3A4 no intestino. Não foram observadas alterações farmacocinéticas significativas quando tacrolimo é administrado por via intravenosa. Níveis aumentados de tacrolimo foram associados com nefrotoxicidade. A dose de tacrolimo administrado por via oral deve ser reduzida dependendo da concentração de tacrolimo.

- **teofilina:** em um estudo de interação placebo-controlado, a administração de 200 mg diários de fluconazol durante 14 dias resultou numa redução de 18% na média da taxa do *clearance* plasmático de teofilina. Pacientes que estejam recebendo altas doses de teofilina, ou que estejam sob risco elevado de toxicidade à teofilina, devem ser observados quanto aos sinais de toxicidade à mesma enquanto estiverem recebendo fluconazol. Se houver aparecimento de sinais de toxicidade, deverá ser instituída mudança na terapia.

- **tofocitinibe:** a exposição do tofacitinibe é aumentada quando o tofacitinibe é coadministrado com medicamentos que resultam em inibição moderada do CYP3A4 e inibição de CYP2C19 (por exemplo, o fluconazol). Pode ser necessário um ajuste da dose de tofacitinibe.

- **alcaloides da vinca:** apesar de não estudado, o fluconazol pode aumentar os níveis plasmáticos dos alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina e vimblastina) e levar à neurotoxicidade, possivelmente por causa de um efeito inibitório na CYP3A4.

- **vitamina A:** baseado em um relato de caso em um paciente recebendo tratamento combinado com ácido retinoico todo-trans (uma forma ácida da vitamina A) e fluconazol, efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central (SNC) se desenvolveram na forma de um pseudotumor cerebral que desapareceu após a descontinuação do tratamento com fluconazol. Esta combinação pode ser usada, mas a incidência de efeitos indesejados relacionados ao SNC deve ser mantida em mente.

- **voriconazol** (inibidor da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4): a administração concomitante de voriconazol oral (400 mg a cada 12 horas durante 1 dia, seguida de 200 mg a cada 12 horas, durante 2,5 dias) e fluconazol oral (400 mg no Dia 1, seguida de 200 mg a cada 24h por 4 dias) a 8 homens saudáveis resultou em um aumento na C_{max} e AUC_T de voriconazol em uma média de 57% (90% CI: 20%, 107%) e 79% (90% CI: 40%, 128%), respectivamente. Em um estudo clínico *follow-on* que envolveu oito homens saudáveis, a redução da dose e/ou frequência de voriconazol e fluconazol não eliminou ou diminuiu este efeito. A administração concomitante de voriconazol e fluconazol em qualquer dose não é recomendada.

- **zidovudina:** o fluconazol aumenta a C_{max} e a AUC da zidovudina em 84% e 74%, respectivamente, por causa de uma redução de aproximadamente 45% no *clearance* da zidovudina oral. Da mesma forma a meia-vida da zidovudina foi prolongada em aproximadamente 128% após tratamento combinado com fluconazol. Pacientes recebendo esta combinação devem ser monitorados em relação ao desenvolvimento de reações adversas relacionadas à zidovudina. Pode ser considerada redução da dose de zidovudina. Deve-se considerar que, embora estudos de interações medicamentosas com outros fármacos não tenham sido realizados, tais interações podem ocorrer.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Exomax solução para infusão intravenosa, apresentado em bolsas plásticas de 100 mL, deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. A infusão não deve ser congelada ou exposta a calor excessivo. Exomax tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Exomax é uma solução límpida, livre de partículas.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

O fluconazol deve ser administrado a uma velocidade que não exceda 10 mL/minuto, a escolha da via de administração depende do estado clínico do paciente. Ao passar da via intravenosa para a oral, ou vice-versa, não há necessidade de mudar a posologia diária. O fluconazol infusão intravenosa é preparado em solução de cloreto de sódio 0,9%, sendo que cada 200 mg (100 mL de solução) contém 15 mmol de Na^+ e Cl^- . Uma vez que fluconazol é disponível como solução salina diluída, a velocidade de administração da infusão deve ser considerada em pacientes que requeiram restrição de sódio ou líquidos.

Exomax infusão intravenosa é compatível com a administração dos seguintes fluidos:

- Dextrose 20%;
- Solução de Ringer;
- Solução de Hartmann;
- Cloreto de potássio em glicose;
- Bicarbonato de sódio 4,2%;
- Aminofusina;
- Solução salina.

O fluconazol deve ser infundido através de uma linha injetável existente com um dos fluidos acima listados. Apesar de não ter sido notadas incompatibilidades específicas, misturar com alguma outra droga para a infusão não é recomendado.

POSOLOGIA

A dose diária de fluconazol deve ser baseada na natureza e gravidade da infecção fúngica. A terapia nesses casos de infecções que necessitam de um tratamento com doses múltiplas, deve ser mantida até que parâmetros clínicos ou testes laboratoriais indiquem que a infecção fúngica ativa esteja controlada. Um período inadequado de tratamento pode levar à recorrência da infecção ativa. Pacientes

portadores do vírus HIV e meningite criptocócica ou candidíase orofaríngea recorrente requerem usualmente terapia de manutenção para a prevenção de recidivas.

Uso em Adultos

1. Para meningite criptocócica e infecções por criptococos em outros locais, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 mg a 400 mg em dose única diária. A duração do tratamento em infecções criptocócicas depende da resposta clínica e micológica, porém, para a meningite criptocócica o tratamento é de no mínimo 6 a 8 semanas.

2. Para prevenção de recidivas de meningite por criptococos em pacientes portadores do vírus HIV, depois que o paciente receber a terapia primária completa, Exomax pode ser administrado diariamente em doses de 200 mg por período indefinido.

3. Para candidemia, candidíase disseminada ou outras infecções invasivas por *Candida*, a dose usual é de 400 mg no primeiro dia, seguida de 200 mg diariamente. Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 400 mg diários. A duração do tratamento é baseada na resposta clínica.

4. Para candidíase orofaríngea, a dose usual é de 50 mg a 100 mg em dose única diária, durante 7 a 14 dias. Quando necessário, o tratamento pode ser continuado por períodos mais longos em pacientes com função imune gravemente comprometida. Para candidíase oral atrófica associada a dentaduras, a dose usual é de 50 mg em dose única diária, durante 14 dias, administrada concomitantemente a medidas antissépticas locais para dentaduras.

Para outras infecções por *Candida* nas mucosas exceto candidíase vaginal (por exemplo, esofagite, infecções broncopulmonares não invasivas, candidíase mucocutânea e candidúria, etc.), a dose usual eficaz é de 50 mg a 100 mg diários, administrada durante 14 a 30 dias.

Para a prevenção de reincidência de candidíase orofaríngea em pacientes portadores do vírus HIV, depois que o paciente terminar a terapia primária, o fluconazol pode ser administrado em dose única semanal de 150 mg.

5. A dose recomendada de fluconazol para prevenção de candidíase é de 50 mg a 400 mg em dose única diária, baseada no risco do paciente de desenvolver infecção fúngica. Para pacientes com alto risco de desenvolver infecção sistêmica, por exemplo, pacientes que apresentarem neutropenia profunda ou prolongada, a dose recomendada é de 400 mg em dose única diária. A administração deve começar alguns dias antes do início estimado da neutropenia e continuar por 7 dias depois que a contagem de neutrófilos atingir valores maiores que 1.000 células/mm³.

Uso em Crianças

Assim como em infecções similares em adultos, a duração do tratamento é baseada na resposta clínica e micológica. A dose diária máxima para adultos não deve ser excedida em crianças. O fluconazol deve ser administrado como dose única diária.

A dose recomendada de fluconazol para candidíase de mucosa é de 3 mg/kg diariamente. Uma dose de ataque de 6 mg/kg pode ser utilizada no primeiro dia para alcançar os níveis de equilíbrio (*steady state*) mais rapidamente.

Para o tratamento de candidíase sistêmica e infecções criptocócicas, a dose recomendada é de 6-12 mg/kg/dia, dependendo da gravidade da infecção.

Para a supressão de recidiva de meningite meningocócica em crianças portadoras do vírus HIV, a dose recomendada de fluconazol é de 6 mg/kg uma vez ao dia.

Para a prevenção de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos considerados de risco como consequência de neutropenia após quimioterapia citotóxica ou radioterapia, a dose deve ser de 3 mg/kg a 12 mg/kg/dia, dependendo da extensão e da duração da neutropenia induzida (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Adultos; para crianças com insuficiência renal, vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Pacientes com Insuficiência Renal).

Uso em Crianças com 4 semanas de idade ou mais novas

Os neonatos excretam fluconazol lentamente. Nas 2 primeiras semanas de vida, a mesma dose em mg/kg para crianças mais velhas pode ser adotada, mas administrada a cada 72 horas. Durante a 3ª e 4ª semanas de vida, a mesma dose deve ser administrada a cada 48 horas.

Uso em Idosos

Quando não houver evidência de insuficiência renal, deve ser adotada a dose normal recomendada. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina ≤ 50 mL/min), a dose deve ser ajustada conforme descrito a seguir.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

O fluconazol é excretado predominantemente de forma inalterada na urina. Em pacientes com insuficiência renal (incluindo crianças) que utilizarão doses múltiplas de fluconazol, uma dose inicial de 50 mg a 400 mg deve ser adotada. Após a dose inicial, a dose diária (de acordo com a indicação) deve ser administrada conforme descrito na Tabela 2:

Tabela 2. Dose diária

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Dose recomendada (%)
> 50	100
≤ 50 (sem diálise)	50
Hemodiálise	100 após cada diálise

Os pacientes submetidos à hemodiálise devem receber 100% da dose recomendada após cada diálise; no dia sem diálise, os pacientes devem receber uma dose reduzida de acordo com seu *clearance* de creatinina.

Instruções no esquecimento da dose

Como Exomax solução para infusão intravenosa é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Exomax (fluconazol) geralmente é bem tolerado.

Em alguns pacientes, especialmente naqueles com doenças subjacentes sérias, como portadores do vírus HIV e câncer, foram observadas alterações na função renal e hematológica e anormalidades hepáticas (vide item 5. Advertências e Precauções) durante o tratamento com fluconazol e agentes comparativos, mas a significância clínica e a relação com o tratamento são incertas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e relatados durante o tratamento com fluconazol com as seguintes frequências: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgão	Frequência	Reações Adversas
Distúrbios do sangue e sistema linfático	rara	agranulocitose, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	rara	anafilaxia, angioedema
Distúrbios metabólicos e nutricionais	rara	hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalemia
Distúrbios psiquiátricos	incomum	insônia, sonolência
Distúrbios do sistema nervoso	comum	cefaleia
	incomum	convulsões, tontura, parestesia, alteração do sabor
	rara	tremores
Distúrbios auditivos e do labirinto	incomum	vertigem
Distúrbios cardíacos	rara	<i>torsade de pointes</i> , prolongamento QT
Distúrbios gastrintestinais	comum	dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos
	incomum	dispepsia, flatulência, boca seca
Distúrbios hepatobiliares	comum	aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea
	incomum	colestase, icterícia, aumento da bilirrubina
	rara	toxicidade hepática, incluindo casos raros de fatalidades, insuficiência hepática, necrose hepatocelular, hepatite, danos hepatocelulares
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	comum	<i>rash</i> cutâneo
	incomum	prurido, urticária, aumento da sudorese, erupção medicamentosa*
	rara	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa generalizada aguda, dermatite esfoliativa, edema facial, alopecia
	Não conhecida	Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	incomum	mialgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	incomum	fadiga, mal-estar, astenia, febre

* Incluindo erupção medicamentosa fixa

População pediátrica

O padrão e a incidência de eventos adversos e anormalidades laboratoriais registrados durante ensaios clínicos pediátricos são comparáveis aos observados em adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.thm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdose com fluconazol acompanhados por alucinações e comportamento paranoide.

Quando ocorrer superdose o tratamento sintomático pode ser adotado (incluindo se necessário, medidas de suporte). O fluconazol é amplamente excretado na urina; a diurese forçada deve aumentar a taxa de eliminação.

Uma sessão de hemodiálise de 3 horas diminui os níveis plasmáticos em aproximadamente 50%.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro no MS nº 1.4277.0001

Farmacêutico Responsável:
Marcelo Domingues Roggero de Oliveira – CRF-SP: 85.399

Fabricado por:
Claris Injectables Limited
Unidade 1, Vasana – Chacharwadi,
Ahmedabad-382 213, Índia

Registrado e importado por:
Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.
Alameda Araguaia, 3852 – Tamboré
Barueri – SP – CEP: 06455-000
CNPJ 02.455.073/0001-01

Comercializado por:
União Química Farmacêutica Nacional S.A.
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP

SAC: 0800 11 1559





Histórico de Mudança do Produto

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
29/06/2017	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2017	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2017	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que esse medicamento pode me causar? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP VPS	Solução injetável 2 mg/mL
05/01/2017	0022938/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	0022938/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	Dizeres legais 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 5. Advertência e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VP VPS	Solução injetável 2 mg/mL

14/07/2016	2078561/16-5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	14/07/2016	2078561/16-5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	14/07/2016	Identificação do produto	VP VPS	Solução injetável 2 mg/mL
14/07/2016	2078526/16-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2016	2078526/16-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2016	2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 1. Indicações 3. Características farmacológicas 5. Advertência e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas - Dizeres legais	VP VPS	Solução injetável 2 mg/mL
16/01/2014	0033910/14-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2014	0033910/14-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2014	4. Quais os males que este medicamento pode me causar? 2. Resultados de Eficácia 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP VPS	Solução injetável 2 mg/mL

12/12/2013	1051620/13-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	1051620/13-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP VPS	Solução injetável 2 mg/mL
27/06/2013	0524376/13-9	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	27/06/2013	0524376/13-9	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	27/06/2013	Adequação da Bula do Exomax conforme Bula Padrão do Medicamento Zoltec – Adequação à RDC 47/09	VP VPS	Solução injetável 2 mg/mL