



**Zoltec® 150 mg
fluconazol**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zoltec®

Nome genérico: fluconazol

Formas farmacêuticas: cápsulas

Via de administração: ORAL

Apresentações registradas: Zoltec® 150 mg em embalagens contendo 1 ou 2 cápsulas.

USO ADULTO

Composição:

Cada cápsula de Zoltec® 150 mg contém o equivalente a 150 mg de fluconazol.

Excipientes: lactose, amido de milho, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

O fluconazol, princípio ativo do medicamento Zoltec® 150 mg, é um antifúngico pertencente à classe química dos triazólicos. Impede o crescimento de fungos por inibir que esses microrganismos sintetizem compostos (esteróides) necessários à sua sobrevivência.

O Zoltec® 150 mg (fluconazol) é muito bem absorvido quando usado por via oral e atinge os níveis sanguíneos de 0,5 hora (meia hora) a 6 horas.

O tempo médio para início do alívio dos sintomas após a administração de dose única oral de Zoltec® 150 mg para o tratamento da candidíase vaginal é de 1 dia. A variação do tempo para início do alívio dos sintomas é de 1 hora a 9 dias.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Zoltec® 150 mg (fluconazol) é indicado para o tratamento de Candidíase vaginal (infecções vaginais causadas por fungos do gênero *Candida*) aguda e recorrente (de repetição), como profilaxia para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente (3 ou mais episódios por ano), balanite por *Candida* (infecção fúngica da região conhecida popularmente como “cabeça do pênis”) e Dermatomicoses (infecções fúngicas na pele e nos seus anexos, por exemplo unha, conhecidas popularmente como micoses) como: *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea unguium* (onicomicoses) e infecções por fungos do gênero *Candida*.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Zoltec® 150 mg (fluconazol) é contra-indicado se você tem hipersensibilidade ao fluconazol ou a compostos azólicos (classe química do fluconazol) ou ainda, a qualquer componente da fórmula.

Não tome Zoltec® 150 mg junto com terfenadina ou cisaprida (vide “Interações Medicamentosas”).

Advertências

Fique atento para o surgimento de problemas graves do fígado (que são caracterizados clinicamente por náuseas, vômitos e icterícia – coloração amarelada da pele) durante o tratamento com Zoltec® 150 mg. São muito raros mas podem ser fatais. Esses problemas são reversíveis com a parada do medicamento. Seu médico irá monitorar sua função hepática durante o tratamento com fluconazol e qualquer anormalidade ele descontinuará o tratamento com Zoltec® 150 mg para evitar o aparecimento de danos hepáticos graves.

É muito raro, mas podem aparecer reações na pele, do tipo esfoliativa (vermelhidão com descamação, podendo apresentar também bolhas e úlceras), como: Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave do eritema multiforme - erupção aguda de lesões na pele com várias



aparências: manchas vermelhas planas ou elevadas, bolhas, ulcerações que podem acontecer em todo o corpo. Nesta síndrome há comprometimento da mucosa da boca, faringe, conjuntivas e região anogenital) e necrólise epidérmica (grandes extensões da pele ficam vermelhas e morrem). Pacientes portadores do vírus HIV são mais predispostos a desenvolver reações graves na pele a diversos medicamentos, inclusive Zoltec® 150 mg.

Caso apareça na sua pele algum tipo de erupção (*rash*) pare de tomar o medicamento e procure o médico para que ele avalie se essa reação tem alguma associação com o medicamento Zoltec® 150 mg.

Não tome Zoltec® 150 mg com terfenadina porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração.

Anafilaxia (reação de hipersensibilidade grave, conhecida popularmente como reação alérgica) é outra reação muito rara que deve ser considerada quando você estiver em tratamento com Zoltec® 150 mg.

Se você está gravemente doente com vários fatores de risco, principalmente problemas cardíacos sérios (arritimia), consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com Zoltec® 150 mg.

Se você apresenta disfunções renais, cardíacas e hepáticas consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com Zoltec® 150 mg.

Você pode operar máquinas ou dirigir automóveis. Sua habilidade para essas tarefas não fica comprometida durante o tratamento com Zoltec® 150 mg.

Dose única de Zoltec® 150 mg não é recomendado para crianças menores de 18 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fluconazol não deve ser usado por mulheres que estão grávidas ou por mulheres que tenham potencial de engravidar, a menos que seja empregado um método contraceptivo adequado.

O fluconazol é encontrado no leite materno. Não utilize Zoltec® 150 mg durante a amamentação sem orientação médica. Avise seu médico ou cirurgião-dentista se você estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Precauções

Vide “Advertências”.

Interações medicamentosas

As seguintes interações medicamentosas relacionam-se ao uso de doses múltiplas de fluconazol e a relevância para dose única de fluconazol é desconhecido. Se você faz uso de



outras medicações, consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com Zoltec® 150 mg.

Anticoagulantes: existe a possibilidade de que a administração conjunta de Zoltec® 150 mg e varfarina resulte em aumento do tempo de protrombina (tempo de uma das fases da coagulação sanguínea) (12%). Nesta situação já foram relatados eventos hemorrágicos (de sangramento, como: hematoma, sangramentos nasais, sangramento gastrointestinal, presença de sangue na urina e nas fezes) devido ao aumento no tempo de protrombina (tempo de uma das fases da coagulação sanguínea). Por isso, pacientes que usam anticoagulantes do tipo cumarínicos devem ter o tempo de coagulação (especialmente o de protrombina) monitorado.

Azitromicina: não houve interações significativas entre Zoltec® 150 mg e azitromicina.

Benzodiazepínicos (ação curta): logo após a administração oral de midazolam (medicamento da classe dos benzodiazepínicos), o Zoltec® 150 mg resultou em um aumento na concentração e nos efeitos psicomotores (na coordenação motora e no nível de consciência) do midazolam. Se os pacientes tratados com Zoltec® 150 mg necessitarem do uso de benzodiazepínicos, deve ser considerada uma diminuição na dose de benzodiazepínicos e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.

Cisaprida: foram relatados alterações do ritmo cardíaco (incluindo um tipo específico denominado *torsade de pointes*), em pacientes recebendo Zoltec® 150 mg junto com cisaprida. A co-administração de cisaprida é contra-indicada se você estiver utilizando Zoltec® 150 mg.

Ciclosporina: o uso de ciclosporina e de Zoltec® 150 mg pode levar a um aumento da concentração de ciclosporina em pacientes submetidos a transplante renal. Isto não foi observado em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Recomenda-se, portanto, uma monitoração das concentrações de ciclosporina em pacientes que estejam recebendo fluconazol.

Hidroclorotiazida: a concentração de Zoltec® 150 mg no sangue pode aumentar em pacientes que usam o diurético hidroclorotiazida. Esta alteração não deverá necessitar de mudança de dose de Zoltec® 150 mg em pacientes que estejam recebendo também diuréticos, mas o médico deve ter em mente essas considerações.

Contraceptivos orais (popularmente conhecido como “pílulas”): estudos não mostram redução da ação (eficácia) dos anticoncepcionais orais em pacientes que usaram Zoltec® 150 mg concomitante.

Fenitoína: a administração concomitante de Zoltec® 150 mg e fenitoína (tipo de remédio para problemas no sistema nervoso, como por exemplo convulsões) pode aumentar os níveis de fenitoína. Se for necessário administrar os dois medicamentos a quantidade da fenitoína disponível no sangue deve ser monitorado e se necessário ajustado, pelo médico.

Rifabutina: pacientes que usam Zoltec® 150 mg concomitante a rifabutina podem apresentar lesões oculares chamadas de uveítes. Se estas drogas tiverem de ser administradas juntas os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Rifampicina: o uso de Zoltec® 150 mg concomitantemente com a rifampicina (antibiótico que é usado para o tratamento de tuberculose e outras infecções) pode levar a diminuição da quantidade de Zoltec® 150 mg disponível no sangue. Em pacientes que estejam



recebendo fluconazol e rifampicina deve ser considerado um aumento da dose de fluconazol.

Sulfoniluréias: Zoltec® 150 mg demonstrou prolongar a meia-vida (tempo que o organismo demora para excretar, ou seja, jogar fora, metade da quantidade que absorveu de determinada substância) de sulfoniluréias orais (clorpropamida, glibenclamida, glipizida e tolbutamida, medicamentos usados geralmente para controle do diabetes). Zoltec® 150 mg e sulfoniluréias orais podem ser administrados juntos a pacientes diabéticos, porém deve ser considerada a possibilidade de episódios de hipoglicemia (diminuição da quantidade de açúcar no sangue).

Tacrolimo: quando Zoltec® 150 mg é administrado concomitantemente com tacrolimo, pode haver nefrotoxicidade (alterações nos rins). Pacientes recebendo tacrolimo e Zoltec® 150 mg concomitantemente devem ter a função dos rins cuidadosamente monitorados.

Terfenadina: foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de graves alterações do ritmo cardíaco em pacientes recebendo antifúngicos azólicos em associação com terfenadina. É contra-indicado o uso em conjunto de Zoltec® 150 mg com terfenadina (vide “Advertências”).

Teofilina: pacientes que usam teofilina podem apresentar sintomas de intoxicação pela teofilina e devem ser monitorados.

Zidovudina: o uso em conjunto de Zoltec® 150 mg e zidovudina leva ao aumento da concentração de zidovudina. Os pacientes recebendo esta combinação devem ser monitorados devido ao desenvolvimento de reações adversas relacionadas à zidovudina.

O uso de Zoltec® 150 mg em pacientes recebendo em conjunto astemizol, ou outros fármacos metabolizados pelo fígado, pode ser associado com elevações nos níveis sanguíneos desses fármacos. Na ausência de uma informação definitiva, deve-se ter cuidado quando o fluconazol for administrado junto. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Não há alteração significativa na absorção de Zoltec® 150 mg oral quando ingerido junto com alimentos, antiácidos, cimetidina ou após irradiação corporal total devido a transplante de medula óssea.

Deve-se considerar que, embora estudos de interações medicamentosas com outros medicamentos não tenham sido realizados, tais interações poderão ocorrer.

Use Zoltec® 150 mg apenas pela via de administração indicada, ou seja, somente pela via oral.

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.



NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

MODO DE USO

Zoltec® 150 mg (fluconazol) apresenta-se na forma de cápsula na cor azul contendo um pó branco. O produto apresenta odor e sabor característicos.

Posologia

Dermatomicoses (infecções causadas por fungos, também chamadas de micoses, na pele ou nos anexos do corpo, do pé, região da virilha – crural) e infecções por Candida: 1 dose oral única semanal de Zoltec® 150 mg.

A duração do tratamento depende da infecção (localização, agente causador e gravidade) geralmente é de 2 a 4 semanas, mas em alguns casos pode ser necessário um tratamento de até 6 semanas.

Tinha ungueal (micose da unha ou onicomicoses): 1 dose única semanal de Zoltec® 150 mg. O tratamento deve ser continuado até que a unha infectada seja totalmente substituída pelo crescimento. A substituição das unhas das mãos pode levar de 3 a 6 meses e a dos pés de 6 a 12 meses. Porém, a velocidade de crescimento das unhas muda de pessoa para pessoa. Mesmo após o tratamento as unhas podem, ocasionalmente, permanecer deformadas.

Candidíase vaginal (infecção vaginal por fungos do gênero *Candida*): 1 dose única oral de Zoltec® 150 mg.

Candidíase vaginal recorrente (de repetição): dose única mensal de Zoltec® 150 mg. A duração do tratamento depende da avaliação médica, mas varia de 4 a 12 meses. Algumas pacientes podem necessitar de um regime de dose mais freqüente.

Para balanite por Candida (infecção fúngica da região conhecida popularmente como “cabeça do pênis”): deve ser administrada 1 dose única oral de Zoltec® 150 mg.

Uso em Crianças: dose única de Zoltec® 150 mg não é recomendado para crianças menores de 18 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Uso em Idosos: dose única de Zoltec® 150 mg não é recomendado para pacientes acima de 60 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal (submetidos ou não a diálise): em pacientes com alteração da função renal leve a moderada não é necessário ajuste se o tratamento com Zoltec® 150 mg for de dose única ou dose única semanal. Porém, em pacientes com insuficiência renal que usarem Zoltec® 150 mg com doses mais freqüentes a dose do fluconazol deve ser reduzida de acordo com a capacidade de filtração dos rins *clearance* renal.

Instruções no esquecimento da dose



Caso você esqueça de tomar Zoltec® 150 mg no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome uma dose em dobro para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

REAÇÕES ADVERSAS

Zoltec® 150 mg (fluconazol) geralmente é bem tolerado. As reações adversas mais comuns que podem ocorrer durante o tratamento com este medicamento são:

Sistema Nervoso: cefaléia (dor de cabeça);

Gastrintestinal: dor abdominal, diarreia, flatulência (quantidade excessiva de gases no estômago ou intestinos), dispepsia (dor e/ou queimação na região do estômago e esôfago relacionadas a alimentação), náusea;

Hepatobiliar: toxicidade hepática incluindo casos raros de fatalidades, elevação dos níveis de fosfatase alcalina, bilirrubina, TGO e TGP;

Pele e Tecido Subcutâneo: *rash* (erupção cutânea).

Se você tem enfermidades graves como vírus HIV e câncer podem ocorrer alterações nas funções hepática, renal e hematológica (vide "Advertências") durante o tratamento com Zoltec® 150 mg, porém não fica claro se essas alterações têm relação com a própria doença ou com o medicamento. Nestes casos recomenda-se monitoração das funções dos órgãos que podem ser afetados (fígado, rins e sangue).

Além disso, os seguintes efeitos indesejáveis ocorreram durante o período pós-comercialização:

Sangüíneo e Linfático: leucopenia (redução do número de leucócitos, tipo de células de defesa, no sangue), incluindo neutropenia (redução de neutrófilos, tipo de células de defesa, no sangue), agranulocitose (redução dos granulócitos, tipo de células de defesa), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas, relacionadas a coagulação, no sangue);



Sistema Imunológico: anafilaxia (reação de hipersensibilidade grave, conhecida popularmente como reação alérgica), incluindo angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), edema (inchaço) facial, prurido (coceira), urticária (erupções na pele que causam coceira);

Metabólico e Nutricional: hipercolesterolemia (aumento do colesterol no sangue), hipertrigliceridemia (aumento dos triglicérides no sangue), hipocalcemia (diminuição de potássio no sangue);

Sistema Nervoso: tontura, convulsões, distúrbio de paladar;

Cardíaco: prolongamento do intervalo entre as ondas Q e T do eletrocardiograma (alterações do ritmo do coração), *torsade de pointes* (alterações do ritmo do coração) (vide “Advertências”);

Gastrintestinal: dispepsia (dor e/ou queimação na região do estômago e esôfago relacionadas a alimentação), vômito;

Hepatobiliar: insuficiência hepática (redução importante das funções do fígado), hepatite (inflamação hepática devido a infecções ou substâncias tóxicas), necrose hepatocelular (morte de células do fígado), icterícia (deposição de pigmentos biliares, produzidos pelo fígado, na pele produzindo uma cor amarela intensa);

Pele e Tecido Subcutâneo: alopecia (perda de cabelos), distúrbios esfoliativos (descamativos) da pele incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Foram relatados casos de superdose com fluconazol. Em um dos casos, um paciente infectado com o vírus HIV apresentou alucinações e um comportamento paranóico após a ingestão excessiva de fluconazol. O paciente foi hospitalizado e sua condição foi resolvida em 48 horas.

No caso de superdose o médico deve ser procurado imediatamente. Ele tomará as medidas de suporte e lavagem gástrica (do estômago). Poderá também provocar uma diurese (secreção urinária) forçada e dependendo do caso, poderá submetê-lo a uma hemodiálise.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O fluconazol, um membro da classe dos agentes antifúngicos triazólicos, é um inibidor potente e específico da síntese fúngica de esteróides.

O tempo médio para início do alívio dos sintomas após a administração de dose única oral de Zoltec® 150 mg para o tratamento da candidíase vaginal é de 1 dia. A variação do tempo para início do alívio dos sintomas é de 1 hora a 9 dias.

Foram relatados casos de superinfecção por outras espécies de *Candida* que não *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.

Propriedades Farmacocinéticas

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. 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.

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.

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 $C_{máx}$ foi de 1,54 mcg/mL e ocorreu 1,3 horas após a administração. A AUC média foi de $76,4 \pm 20,3$ mcg.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 co-administração de diuréticos não alterou significativamente a AUC ou a $C_{máx}$. Além disso, o *clearance* de creatinina (74 mL/min), a porcentagem de fármaco inalterado recuperado na urina (0-24 hs, 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 com a 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 com voluntários jovens normais do sexo masculino são devido à redução da função renal que é esperada nos pacientes idosos.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Toxicidade na reprodutiva

Eventos adversos fetais foram observados em animais somente com níveis altos de doses associados com toxicidade maternal. Não houve efeitos nos fetos com doses de 5 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 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 embriofetividade em ratos foi aumentada e anormalidades fetais incluíram ondulação de costelas, fissura palatina e ossificação craniofacial anormal. Esses efeitos são consistentes com a inibição da síntese de estrógeno em ratos e podem ser resultado dos conhecidos efeitos de queda de estrógeno durante a gravidez, organogênese e durante o parto.

Carcinogênese

O fluconazol não apresentou qualquer 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 4 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, 10 ou 20 mg/kg ou doses parenterais de 5, 25 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, 20 e 40 mg/kg, foram observados distocia 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 distúrbios 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Candidíase Vaginal

Fluconazol (150 mg, dose única oral) é tão efetivo quanto o clotrimazol (200 mg, intravaginal, por 3 dias) para o tratamento de candidíase vaginal, segundo estudo randomizado que envolveu 369 mulheres. Após 16 dias a taxa de cura clínica foi de 99% e 97% e de cura microbiológica de 85% e 81%, respectivamente. Após 27 a 62 dias a taxa de cura microbiológica também se manteve significativamente maior no grupo que usou o fluconazol (72% vs 62%).¹

Em outro trabalho, a eficácia do fluconazol (150 mg, dose única oral) em comparação ao clotrimazol (500 mg, intravaginal, dose única) também foi comprovada. Quarenta e três pacientes com candidíase vaginal foram avaliadas e após 8 dias do tratamento houve erradicação completa da *Candida albicans* em 87% das que usaram fluconazol contra 75% das que usaram clotrimazol. A reavaliação após 32 dias demonstrou a manutenção da erradicação do fungo em 87% e 60%, respectivamente. As pacientes tratadas com fluconazol apresentaram alívio mais rápido dos sintomas.²

Resultado similar foi observado por Van Heusden et al (1994) que avaliou 471 mulheres com a posologia de fluconazol e clotrimazol igual a do trabalho anterior. Após sete dias do final do tratamento a taxa de cura foi de 82% com fluconazol e 76% com clotrimazol. A reavaliação após 28 dias mostrou taxas de 75% e 72%, respectivamente.³

Um estudo envolvendo 229 mulheres observou taxa de cura micológica similar entre fluconazol (150 mg oral, dose única), itraconazol (200 mg, dose única oral) e clotrimazol (creme vaginal a 1% ou supositório vaginal 500 mg). Estas taxas foram de 83%, 96% e 95%, respectivamente.⁴

Em comparação ao cetoconazol (200 mg/dia, 2 vezes ao dia, durante 5 dias) a dose única de fluconazol (150 mg) por via oral mostrou mesma efetividade em um estudo duplo-cego que envolveu 183 pacientes.⁵

Nenhuma diferença significativa de eficácia e segurança foi identificada na comparação entre fluconazol (150 mg via oral, dose única) com miconazol (1200 mg intravaginal) em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado em 99 pacientes com vaginite por candida.⁶

Em 556 mulheres com vaginite por *Candida* recorrente ou severa, o fluconazol 300mg por 3 dias é significativamente mais eficaz do que 150 mg pelo mesmo período.⁷

Dermatomicoses

O fluconazol oral (150 mg, dose única) mostrou-se tão eficaz e seguro quanto o clotrimazol tópico (creme a 1%, 2 vezes ao dia por 2 a 4 semanas, ou 6 se *Tinea Pedis*) em infecções fúngicas superficiais (incluindo *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* e candidíase cutânea) segundo estudo realizado com 391 pacientes. A taxa de cura foi de 85% e 82%, respectivamente para *Tinea Corporis*, 90% e 88% para *Tinea Cruris*, 81% e 72% para *Tinea*



Pedis e de 100% nos dois grupos para candidíase cutânea. Após 1 mês da última dose as taxas de cura mantidas foram de 75% no grupo com fluconazol e 80% no grupo com clotrimazol para *Tinea Corporis*, 90% e 100% para *Tinea Cruris*, 79% e 91% para *Tinea Pedis* e de 100% e 71% para candidíase cutânea.⁸

Em comparação com a griseofulvina (500 mg/dia por 4 a 6 semanas) o fluconazol (150 mg dose única diária, semanal) mostrou eficácia similar para o tratamento de 230 pacientes com dermatomicoses. Após 6 semanas de tratamento pacientes com *Tinea corporis* e *Tinea cruris* a taxa de cura foi de 74% nos usuários de fluconazol e 62% nos de griseofulvina.⁹

Em um estudo randomizado, duplo-cego, 128 pacientes com tinea versicolor receberam fluconazol (300 mg, dose única oral, 2 vezes com intervalo de 15 dias entre as doses) ou cetoconazol (400 mg, dose única oral, 2 vezes com intervalo de 15 dias entre as doses). A taxa de cura máxima foi de 90% e 88% para fluconazol e cetoconazol, respectivamente, e foram alcançadas em 8 semanas após o início do tratamento.¹⁰

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 forem disponíveis, o tratamento antiinfecioso deve ser ajustado adequadamente.

Zoltec® 150 mg (fluconazol) está indicado para o tratamento das seguintes condições:

- Candidíase vaginal aguda e recorrente, e balanites por *Candida*, bem como profilaxia para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente (3 ou mais episódios por ano).
- Dermatomicoses, incluindo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea unguium* (onicomicoses) e infecções por *Candida*.

CONTRA-INDICAÇÕES

Zoltec® 150 mg (fluconazol) é contra-indicado a pacientes com conhecida sensibilidade ao fármaco, a compostos azólicos ou a qualquer componente da fórmula.

A co-administração com terfenadina é contra-indicada a pacientes recebendo fluconazol. (vide “Interações Medicamentosas”).

A co-administração de cisaprida é contra-indicada a pacientes recebendo fluconazol (vide “Interações Medicamentosas”).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz e umidade.

POSOLOGIA

Cada cápsula de Zoltec® 150 mg contém o equivalente a 150 mg de fluconazol.



Para dermatomicoses, incluindo tinha do corpo, do pé, crural e infecções por *Candida*, deve ser administrada 1 dose oral única semanal de Zoltec® 150 mg (fluconazol). A duração do tratamento geralmente é de 2 a 4 semanas, mas nos casos de *Tinea pedis* poderá ser necessário um tratamento de até 6 semanas.

Para tinha ungueal (onicomicoses), é recomendada 1 dose única semanal de Zoltec® 150 mg. O tratamento deve ser continuado até que a unha infectada seja totalmente substituída pelo crescimento. A substituição das unhas das mãos pode levar de 3 a 6 meses e a dos pés de 6 a 12 meses. Entretanto, a velocidade de crescimento das unhas está sujeita a uma grande variação individual e de acordo com a idade. Após um tratamento eficaz de longa duração de infecções crônicas, as unhas podem, ocasionalmente, permanecer deformadas.

Para o tratamento de candidíase vaginal, deve ser administrada 1 dose única oral de Zoltec® 150 mg.

Para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente, deve-se utilizar dose única mensal de Zoltec® 150 mg. A duração do tratamento deve ser individualizada, mas varia de 4 a 12 meses. Algumas pacientes podem necessitar de um regime de dose mais frequente.

Para balanite por *Candida*, deve ser administrada 1 dose única oral de Zoltec® 150 mg.

Uso em Crianças

Dose única de Zoltec® 150 mg não é recomendado para crianças menores de 18 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Uso em Idosos

Dose única de Zoltec® 150 mg não é recomendado para pacientes acima de 60 anos de idade, exceto sob supervisão médica.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Zoltec® 150 mg é excretado predominantemente de forma inalterada na urina. Não são necessários ajustes na terapia com dose única ou com dose única semanal em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Em pacientes com insuficiência renal que utilizarão doses múltiplas de fluconazol, uma dose inicial de 50 mg a 400 mg pode ser adotada. Após a dose inicial, a dose diária (de acordo com a indicação) deve estar baseada na tabela a seguir:

Clearance de creatinina (mL/min)	Porcentagem de dose recomendada
> 50	100%
≤ 50 (sem diálise)	50%
pacientes submetidos à diálise regularmente	100% da dose após diálise

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de utilizar Zoltec® 150 mg no horário estabelecido, ele deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima



dose, o paciente deve desconsiderar a dose esquecida e administrar apenas a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar a dose esquecida.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

O fluconazol tem sido associado com 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 tem sido geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Pacientes que apresentam testes de função hepática anormais durante o tratamento com fluconazol devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. O fluconazol não deve ser usado novamente 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 ocorra *rash* que seja considerado atribuível ao fluconazol, o medicamento não deve ser usado novamente e terapia posterior com este agente deve ser desconsiderada.

Em raros casos, assim como com outros azólicos, tem sido relatada anafilaxia com o uso de fluconazol.

Alguns azólicos, incluindo o fluconazol, foram associados com o 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.

Pacientes com disfunções renais, cardíacas e hepáticas devem consultar seu médico antes de iniciar o tratamento com fluconazol.

Os pacientes devem ser informados que a melhoria dos sintomas geralmente começa após 24 horas. Entretanto, pode demorar diversos dias para que os sintomas desapareçam completamente. Se após alguns dias não ocorrer nenhuma mudança nos sintomas, os pacientes devem consultar seu médico.

Uso durante a Gravidez

Não existem estudos adequados controlados realizados com mulheres grávidas. Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para



coccidioidomicose, com altas doses (400-800 mg/dia) de fluconazol por 3 meses ou mais. A relação entre o uso de fluconazol e esses eventos não está definida (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

Fluconazol não deve ser usado por mulheres que estão grávidas ou por mulheres que tenham potencial de engravidar, a menos que seja empregado um método contraceptivo adequado

Zoltec® 150 mg está 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

O fluconazol é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes as do plasma. Desta maneira seu uso em mulheres lactantes não é recomendado.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

A experiência tem mostrado que é improvável o comprometimento da habilidade para dirigir ou operar máquinas com o uso do Zoltec® 150 mg.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: a dose deverá ser ajustada no caso de insuficiência renal (vide “Posologia”).

Uso em crianças: dose única de Zoltec® 150 mg não é recomendado para crianças menores de 18 anos de idade, exceto sob supervisão médica (vide “Posologia”).

Uso durante a gravidez e lactação: fluconazol não deve ser usado por mulheres que estão grávidas ou por mulheres que tenham potencial de engravidar, a menos que seja empregado um método contraceptivo adequado (vide “Advertências”).

Uso em pacientes com insuficiência renal: (vide “Posologia”).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações medicamentosas relacionam-se ao uso de doses múltiplas de fluconazol e a relevância para dose única de fluconazol é desconhecido.

Anticoagulantes: em um estudo de interação, o fluconazol aumentou o tempo de protrombina (12%) após a administração de varfarina em voluntários sadios 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 com o aumento no tempo de protrombina em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com a varfarina. O tempo de protrombina em pacientes recebendo anticoagulantes do tipo cumarínicos deve ser cuidadosamente monitorado.



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 significantes 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. Se pacientes tratados com fluconazol necessitarem de uma terapia concomitante com um benzodiazepínico, uma diminuição na dosagem do benzodiazepínico deve ser considerada e os pacientes devem ser apropriadamente monitorados.

Cisaprida: foram relatados eventos cardíacos incluindo *torsade de pointes*, em pacientes recebendo fluconazol concomitantemente com cisaprida. Um estudo controlado mostrou que a administração concomitante de dose única de 200 mg de fluconazol e 20 mg quatro vezes por dia de cisaprida produziu um aumento significativo nos níveis plasmáticos de cisaprida e no prolongamento do intervalo QTc. A co-administração de cisaprida é contraindicada em pacientes recebendo fluconazol.

Ciclosporina: em um estudo de farmacocinética realizado em pacientes com transplante renal, o fluconazol em doses diárias de 200 mg mostrou aumentar lentamente as concentrações de ciclosporina. Entretanto, em um outro estudo com doses múltiplas de 100 mg diários de fluconazol, o mesmo não afetou os níveis de ciclosporina em pacientes com transplante de medula óssea. Recomenda-se, portanto, uma monitoração das concentrações de ciclosporina em pacientes que estejam recebendo fluconazol

Hidroclorotiazida: em um estudo de interação farmacocinética, a co-administração de doses múltiplas de hidroclorotiazida em voluntários sadios que estavam recebendo fluconazol aumentou a concentração plasmática deste último fármaco em 40%. Esta alteração não deverá requerer mudança do regime de dosagem de fluconazol em pacientes que estejam recebendo também diuréticos, porém o prescritor deve ter em mente essas considerações.

Contraceptivos orais: três estudos de farmacocinética com um contraceptivo oral combinado foram realizados utilizando doses múltiplas de fluconazol. Não foram observados efeitos relevantes nos níveis de hormônio no estudo com doses diárias de 50 mg de fluconazol, enquanto que em doses diárias de 200 mg as AUCs (área sob a curva) de etinilestradiol e levonorgestrel foram aumentadas em 40% e 24% respectivamente. Em um estudo de fluconazol em dose única semanal de 300 mg, a AUC de etinilestradiol e noretindrona aumentou em 24% e 13%, respectivamente. Assim, é improvável que o uso de doses múltiplas de fluconazol nestas doses possa ter efeito na eficácia do contraceptivo oral combinado.

Fenitoína: a administração concomitante de fluconazol e fenitoína pode aumentar os níveis deste último fármaco para um grau clinicamente significativo. Se for necessário administrar ambos os fármacos concomitantemente, os níveis de fenitoína deverão ser monitorados e a dose ajustada para manter os níveis terapêuticos.

Rifabutina: existem relatos de que há uma interação quando o fluconazol é administrado concomitantemente com a rifabutina, levando a um aumento nos níveis séricos da rifabutina. Existem relatos de uveíte em pacientes nos quais a rifabutina e o fluconazol estavam sendo co-administrados. Pacientes recebendo rifabutina e fluconazol concomitantemente devem ser cuidadosamente monitorados.



Rifampicina: a administração de fluconazol concomitantemente com a rifampicina resultou em uma redução de 25% na AUC (área sob a curva) e de 20% na meia-vida de fluconazol. Em pacientes que estejam recebendo terapia concomitante à rifampicina deve ser considerado um aumento da dose de fluconazol.

Sulfoniluréias: o fluconazol demonstrou prolongar a meia-vida plasmática de sulfoniluréias orais (clorpropamida, glibenclamida, glipizida e tolbutamida) quando administrado concomitantemente às mesmas em voluntários sadios. O fluconazol e sulfoniluréias orais podem ser co-administrados a pacientes diabéticos, porém deve ser considerada a possibilidade de episódios de hipoglicemia.

Tacrolimo: existem relatos de que há interação quando o fluconazol é administrado concomitantemente com tacrolimo, levando a um aumento nos níveis séricos de tacrolimo. Existem relatos de nefrotoxicidade em pacientes nos quais o tacrolimo e fluconazol estavam sendo co-administrados. Pacientes recebendo tacrolimo e fluconazol concomitantemente devem ser cuidadosamente monitorados.

Terfenadina: foram realizados estudos de interação devido à ocorrência de graves arritmias secundárias ao prolongamento do intervalo QTc em pacientes recebendo antifúngicos azólicos em associação com terfenadina. Um estudo demonstrou que doses de fluconazol de 200 mg diários não prolongam o intervalo QTc. Um outro estudo, com doses diárias de fluconazol de 400 mg ou maiores, demonstrou o aumento significativo dos níveis plasmáticos de terfenadina quando administrados concomitantemente. Devido ao elevado potencial desta interação, a co-administração de terfenadina é contra-indicada à pacientes recebendo fluconazol (vide “Contra-Indicações”).

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, deverão ser observados quanto aos sinais de toxicidade à mesma enquanto estiverem recebendo fluconazol e se houver o desenvolvimento de sinais de toxicidade, deve ser feita uma alteração apropriada da terapia.

Zidovudina: a AUC (área sob a curva) de zidovudina aumentou significativamente durante a co-administração com fluconazol. Os pacientes recebendo esta combinação devem ser monitorados devido ao desenvolvimento de reações adversas relacionadas à zidovudina.

O uso de fluconazol em pacientes recebendo concomitantemente astemizol, ou outros fármacos metabolizados pelo sistema do citocromo P450, pode ser associado com elevações nos níveis séricos dessas drogas. Na ausência de uma informação definitiva, deve-se ter cuidado quando o fluconazol for co-administrado. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Estudos de interação têm demonstrado que quando fluconazol é administrado por via oral concomitantemente com alimentos, cimetidina, antiácidos ou após irradiação corporal total devido a transplante de medula óssea, não ocorre alteração clinicamente significativa na absorção deste agente.

Deve-se considerar que, embora estudos de interações medicamentosas com outros fármacos não tenham sido realizados, tais interações poderão ocorrer.



REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Zoltec® 150 mg (fluconazol) geralmente é bem tolerado. Os efeitos indesejáveis mais comumente observados durante estudos clínicos de candidíase vaginal associados ao fluconazol com incidência $\geq 1\%$ são:

Sistema Nervoso: cefaléia;

Gastrointestinal: dor abdominal, diarreia, flatulência, dispepsia, náusea;

Hepatobiliar: toxicidade hepática incluindo casos raros de fatalidades, elevação dos níveis de fosfatase alcalina, bilirrubina, TGO e TGP;

Pele e Tecido Subcutâneo: *rash*.

Em alguns pacientes, particularmente aqueles com enfermidades de base graves, tais como portadores do vírus HIV e câncer, foram observadas alterações nos resultados dos testes das funções hematológica e renal e anormalidades hepáticas (vide “Advertências”) durante o tratamento com fluconazol e agentes comparativos; entretanto o significado clínico e a relação com o tratamento são incertos.

Além disso, os seguintes efeitos indesejáveis ocorreram durante o período pós-comercialização:

Sangüíneo e Linfático: leucopenia incluindo neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia;

Sistema Imunológico: anafilaxia (incluindo angioedema, edema facial, prurido, urticária);

Metabólico e Nutricional: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia;

Sistema Nervoso: tontura, convulsões, distúrbio de paladar;

Cardíaco: prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes* (vide “Advertências”);

Gastrointestinal: vômito.

Hepatobiliar: insuficiência hepática, hepatite, necrose hepatocelular, icterícia;

Pele e Tecido Subcutâneo: alopecia, distúrbios esfoliativos da pele incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

SUPERDOSE

Foram relatados casos de superdose com fluconazol. Em um dos casos, um paciente de 42 anos infectado com o vírus da imunodeficiência humana apresentou alucinações e exibiu um comportamento paranóico após a ingestão relatada de 8.200 mg de fluconazol. O paciente foi hospitalizado e sua condição foi resolvida em 48 horas.

Quando ocorrer superdose, o tratamento sintomático poderá ser adotado, incluindo se necessário, medidas de suporte e lavagem gástrica. O fluconazol é amplamente excretado



na urina; a diurese forçada deverá aumentar a taxa de eliminação. Uma sessão de hemodiálise de 3 horas diminui os níveis plasmáticos em aproximadamente 50%.

ARMAZENAGEM

O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0044

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575
www.pfizer.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Z1506(140)