Zoltren®
fluconazol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Cápsula 150mg
Embalagem contendo 1 cápsula.

USO ADULTO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula contém:
fluconazol.....150mg
Excipiente q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: álcool etílico, povidona, manitol, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação do medicamento: O fluconazol, princípio ativo do medicamento Zoltren®, é um antifúngico pertencente à classe química dos triazólicos. Impede o crescimento de fungos por inibir que esses microrganismos sintetizem compostos (esteroides) necessários a sua sobrevivência. O Zoltren® é muito bem absorvido quando usado por via oral e atinge os níveis sanguíneos em 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 Zoltren® 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: Zoltren® é indicado para o tratamento de candidíase vaginal (infecções vaginais causadas por fungos do gênero *Candida*) 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:
CONTRAINDICAÇÕES: ZOLTREN® É CONTRAINDICADO SE VOCÊ TEM HIPERSENSIBILIDADE AO FLUCONAZOL OU A COMPOSTOS AZÓLICOS (CLASSE QUÍMICA DO FLUCONAZOL) OU AINDA, A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA. NÃO TOME ZOLTREN® JUNTO COM TERFENADINA OU CISAPRIDA.
ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: 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 ZOLTREN®. 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 MEDICAMENTO 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 COM AIDS SÃO MAIS PREDISPOSTOS A DESENVOLVER REAÇÕES GRAVES NA PELE A DIVERSOS MEDICAMENTOS, INCLUSIVE FLUCONAZOL. 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 ZOLTREN®. EVITE ASSOCIAR ZOLTREN® COM TERFENADINA, POIS PODE SER PERIGOSO E PODE 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 EM TRATAMENTO COM ZOLTREN®.
PARA PACIENTES GRAVEMENTE DOENTES COM VÁRIOS FATORES DE RISCO, PRINCIPALMENTE PROBLEMAS CARDÍACOS SÉRIOS (ARRITMIA), O MEDICAMENTO DEVE SER ADMINISTRADO COM CUIDADO.
VOCÊ PODE OPERAR MÁQUINAS OU DIRIGIR AUTOMÓVEIS. SUA HABILIDADE PARA ESSAS TAREFAS NÃO FICA COMPROMETIDA DURANTE O TRATAMENTO COM ZOLTREN®.
O FLUCONAZOL NÃO TEVE SUA EFICÁCIA E SEGURANÇA ESTABELECIDAS PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE VAGINAL E DERMATOMICOSES, EM CRIANÇAS. ASSIM, O FLUCONAZOL NÃO DEVE SER UTILIZADO NESTA FAIXA ETÁRIA PARA AS INDICAÇÕES DESCRITAS ACIMA.
Interações medicamentosas: As seguintes interações medicamentosas relacionam-se ao uso de doses múltiplas de fluconazol e a relevância para dose única de fluconazol é desconhecida. Pacientes com outras medicações deveriam consultar seu médico ou farmacêutico antes de iniciar o tratamento com Zoltren®. São elas: anticoagulantes, benzodiazepínicos (ação curta), cisaprida, ciclosporina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais, fenitoína, rifabutina, rifampicina, sulfonilureias orais (clorpropamida, glibenclamida, glipizídeos e tolbutamina, medicamentos usados geralmente para o controle de diabetes), tacrolimus, terfenadina, teofilina, zidovudina, astemizol ou outros fármacos metabolizados pelo fígado. Não há alteração significativa na absorção do fluconazol 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 fármacos não tenham sido realizados, tais interações poderão ocorrer.
Uso durante a Gravidez e Amamentação: O fluconazol é encontrado no leite materno. Não utilize Zoltren® durante a amamentação sem orientação médica. Avise ao seu médico ou cirurgião-dentista se você estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.
Informe ao 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 DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.
Modo de uso: Use Zoltren® apenas pela via de administração indicada, ou seja, somente pela via oral.
Aspecto físico: Cápsula de cor branca e vinho.
Características Organolépticas: As cápsulas de Zoltren® não apresentam características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outras cápsulas.
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: Uma dose oral única semanal de Zoltren®.
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): Uma dose única semanal de Zoltren®. 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): Uma dose única oral de Zoltren®.
Candidíase vaginal de repetição, ou recorrente: Uma dose única mensal de Zoltren®. 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 frequente.
Para balanite por *Candida* (infecção fúngica da região conhecida popularmente como "cabeça do pênis"), deve ser administrada uma dose única oral de Zoltren®.
Uso em Idosos: Com a idade (em virtude de doenças crônicas como hipertensão ou diabetes ou pelo envelhecimento) a função dos rins pode diminuir, se este for o caso a dose do fluconazol deve ser ajustada. Se o paciente não apresentar alteração da função renal a dose do fluconazol é a habitual.
Uso em Pacientes com Insuficiência Renal (submetidos ou não a diálise): Em pacientes com alteração da função renal não é necessário ajuste se o tratamento com Zoltren® for de dose única ou dose única semanal. Porém, em pacientes com insuficiência renal que usarem Zoltren® com doses mais frequentes, a dose do fluconazol deve ser reduzida de acordo com a capacidade de filtração dos rins (*clearance* renal).
Conduta necessária caso haja esquecimento de administração: Caso você esqueça de tomar Zoltren® 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 do seu médico.
Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO).
Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.
REAÇÕES ADVERSAS: ZOLTREN® GERALMENTE É BEM TOLERADO. AS REAÇÕES ADVERSAS MAIS COMUNS QUE PODEM OCORRER DURANTE O TRATAMENTO COM ESTE MEDICAMENTO SÃO: **SISTEMA NERVOSO:** CEFALEIA (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* (LESÕES VERMELHAS NA PELE).
SE VOCÊ TEM ENFERMIDADES GRAVES COMO AIDS E CÂNCER PODEM OCORRER ALTERAÇÕES NAS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E HEMATOLÓGICA DURANTE O TRATAMENTO COM FLUCONAZOL, 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: **SANGUÍNEO E LINFÁTICO:** LEUCOPENIA (REDUÇÃO DO NÚMERO DE LEUCÓCITOS, TIPO DE CÉLULAS DE DEFESA, NO SANGUE), INCLUINDO (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. **METABÓLICO E NUTRICIONAL:** HIPERCOLESTEROLEMIA (AUMENTO DO COLESTEROL NO SANGUE), HIPERTRIGLICERIDEMIA (AUMENTO DOS TRIGLICÉRIDES NO SANGUE), HIPOCALEMIA (DIMINUIÇÃO DE POTÁSSIO NO SANGUE). **SISTEMA NERVOSO:** TONTURA, CONVULSÕES, DISTÚRBIO DE PALADAR. **CARDÍACO:** PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT (ALTERAÇÕES DO RITMO DO CORAÇÃO), *TORSADE DE POINTES* (ALTERAÇÕES DO RITMO DO CORAÇÃO). **GASTRINTESTINAL:** DISPEPSIA (DOR E/OU QUEIMAÇÃO NA REGIÃO DO ESTÔMAGO E ESÔFAGO RELACIONADAS À 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 da AIDS apresentou alucinações e um comportamento paranoico 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: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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 esteroides.
A administração oral 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; com *Cryptococcus neoformans*, incluindo infecções intracranianas; com *Microsporum* spp. e com *Trichophyton* spp. O fluconazol também se mostrou ativo em modelos animais de micoses endêmicas, incluindo infecções com *Blastomyces dermatitides*, com *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 *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 50mg 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 a 400mg diários não afeta de modo clinicamente significante 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 50mg não afeta o metabolismo da mesma.
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. Após 4-5 dias com doses únicas diárias, são alcançados 90% dos níveis de equilíbrio (*steady state*).
A administração de uma dose maciça (no primeiro dia) equivalente ao dobro da dose diária usual atinge níveis plasmáticos de aproximadamente 90% dos níveis de equilíbrio (steady state) no segundo dia. 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 líquor 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 50mg, a concentração de fluconazol após 12 dias foi de 73µg/g e 7 dias depois do término do tratamento a concentração foi de 5,8µg/g. Em tratamento com dose única semanal de 150mg, a concentração de fluconazol no extrato córneo no 7º dia foi de 23,4µg/g e 7 dias após a segunda dose, a concentração ainda era de 7,1µg/g.
A concentração de fluconazol nas unhas após 4 meses de dose única semanal de 150mg foi de 4,05µg/g em unhas saudáveis e de 1,8µg/g em unhas infectadas e o fluconazol era ainda 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.
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 anti-infeccioso deve ser ajustado adequadamente.
Zoltren® 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*.
CONTRAINDICAÇÕES: ZOLTREN® É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM CONHECIDA SENSIBILIDADE AO FÁRMACO, A COMPOSTOS AZÓLICOS OU A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA. A COADMINISTRAÇÃO COM TERFENADINA É CONTRAINDICADA A PACIENTES RECEBENDO DOSES MÚLTIPLAS DE FLUCONAZOL DE 400MG (POR DIA) OU MAIS, BASEADA EM UM ESTUDO DE INTERAÇÃO COM DOSES MÚLTIPLAS. A COADMINISTRAÇÃO DE CISAPRIDA É CONTRAINDICADA A PACIENTES RECEBENDO FLUCONAZOL.

106

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: Use Zoltren® apenas pela via de administração indicada, ou seja, somente pela via oral.
DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30 °C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Posologia: Para dermatomicoses, incluindo tinha do corpo, do pé, crural e infecções por *Candida*, deve ser administrada uma dose oral única semanal de Zoltren®. 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 uma dose única semanal de Zoltren®. 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 uma dose única oral de Zoltren®. Para reduzir a incidência de candidíase vaginal recorrente, deve-se utilizar dose única mensal de Zoltren®. 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 uma dose única oral de Zoltren®.
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 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 COM AIDS SÃO MAIS PREDISPOSTOS A DESENVOLVER REAÇÕES CUTÂNEAS GRAVES A DIVERSOS FÁRMACOS. CASO OCORRA *RASH* QUE SEJA CONSIDERADO ATRIBUÍVEL AO FLUCONAZOL, O MEDICAMENTO DEVE SER DESCONTINUADO 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.
A EXPERIÊNCIA TEM MOSTRADO QUE É IMPROVÁVEL O COMPROMETIMENTO DA HABILIDADE PARA DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS COM O USO DO ZOLTREN®.
CARCINOGÊNESE, MUTAGÊNESE E DANOS À FERTILIDADE:
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 10MG/KG/DIA (APROXIMADAMENTE 2-7 VEZES MAIORES QUE A DOSE RECOMENDADA PARA HUMANOS). RATOS MACHOS TRATADOS COM 5 E 10MG/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 1.000µG/ML DE FLUCONAZOL) NÃO DEMONSTRARAM EVIDÊNCIAS DE MUTAÇÕES CROMOSSÔMICAS.
DANOS À FERTILIDADE: O FLUCONAZOL NÃO AFETOU A FERTILIDADE DE RATOS MACHOS OU FÊMEAS TRATADOS ORALMENTE COM DOSES DIÁRIAS DE 5, 10 OU 20MG/KG OU DOSES PARENTERAIS DE 5, 25 OU 75MG/KG, EMBORA O INÍCIO DO TRABALHO DE PARTO TENHA SIDO LEVEMENTE RETARDADO COM DOSES ORAIS DE 20MG/KG. EM UM ESTUDO PERINATAL INTRAVENOSO COM RATOS E DOSES DE 5, 20 E 40MG/KG, FORAM OBSERVADOS DISTOCIA E PROLONGAMENTO DO PARTO EM ALGUMAS FÊMEAS COM DOSE DE 20MG/KG (APROXIMADAMENTE 5-15 VEZES MAIOR QUE A DOSE RECOMENDADA PARA HUMANOS) E 40MG/KG, MAS NÃO COM 5MG/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.
Uso durante a Gravidez e Amamentação: Não existem estudos adequados nem controlados realizados com mulheres grávidas. Existem relatos de anormalidades múltiplas congênitas em crianças cujas mães foram tratadas para coccidioidomicose, com altas doses (400-800mg/dia) de Zoltren® por 3 meses ou mais. A relação entre o uso de Zoltren® e esses eventos não está definida. Efeitos adversos fetais foram observados em animais apenas com altas doses associadas à toxicidade materna.
O uso durante a gravidez deverá ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou com potencial risco de vida e nos quais os potenciais benefícios possam superar os possíveis riscos ao feto.
O fluconazol é encontrado no leite materno em concentrações semelhantes as do plasma. Desta maneira seu uso em mulheres lactantes não é recomendado.
Categoria de risco na gravidez: Categoria C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:
Idosos: Dose única de Zoltren® não é recomendada para pacientes acima de 60 anos de idade, exceto sob supervisão médica. Quando não houver evidências de insuficiência renal, deve ser adotada a dose normal recomendada. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor ou igual a 50mL/min), a dose deve ser ajustada conforme descrito a seguir.
Crianças: A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças para candidíase vaginal e dermatomicoses.
Pacientes com Insuficiência Renal: Zoltren® é excretado predominantemente de forma inalterada na urina. Não são necessários ajustes na terapia com dose única ou com dose única semanal deste fármaco. Em pacientes com insuficiência renal que utilizarão doses múltiplas de fluconazol, uma dose inicial de 50mg a 400mg 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 da dose recomendada
>50	100%
menor ou igual a 50 (sem diálise)	50%
pacientes submetidos à dialise regularmente	100% da dose após cada diálise

Interações medicamentosas:
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 gastrintestinal, 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, 1200mg em dose única oral, sobre a farmacocinética de fluconazol, 800mg 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. 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, 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 200mg de fluconazol e 20mg quatro vezes por dia de cisaprida produziu um aumento significante nos níveis plasmáticos de cisaprida e no prolongamento do intervalo QTc. A coadministração de cisaprida é contraindicada a pacientes recebendo fluconazol. **Ciclosporina**: Em um estudo de farmacocinética realizado em pacientes com transplante renal, o fluconazol em doses diárias de 200mg mostrou aumentar lentamente as concentrações de ciclosporina. Entretanto, em um outro estudo com doses múltiplas de 100mg 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 coadministração 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**: Dois 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 50mg de fluconazol, enquanto que em doses diárias de 200mg 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 300mg, 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 significante. 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 coadministrados. 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. **Sulfonilureias**: O fluconazol demonstrou prolongar a meia-vida plasmática de sulfonilureias orais (clorpropamida, glibenclamida, glipizideos e tolbutamida) quando administrado concomitantemente às mesmas em voluntários sadios. O fluconazol e sulfonilureias orais podem ser coadministrados a pacientes diabéticos, porém deve ser considerada a possibilidade de episódios de hipoglicemia. **Tacrolimus**: Existem relatos de que há interação quando o fluconazol é administrado concomitantemente com tacrolimus, levando a um aumento nos níveis séricos de tacrolimus. Existem relatos de nefrotoxicidade em pacientes nos quais o tacrolimus e fluconazol estavam sendo coadministrados. Pacientes recebendo tacrolimus 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 200mg diários não prolongam o intervalo QTc. Um outro estudo, com doses diárias de fluconazol de 400mg e 800mg, demonstrou que a administração de fluconazol em doses de 400mg ou mais aumenta significantemente os níveis plasmáticos de terfenadina, quando são administrados concomitantemente. É contraindicado o uso combinado de fluconazol em doses de 400mg ou mais com terfenadina. A coadministração de fluconazol, em doses menores que 400mg por dia, com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorada. **Teofilina:** Em um estudo de interação placebo-controlado, a administração de 200mg 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. Se houver aparecimento de sinais de toxicidade deverá ser instituída mudança na terapia. **Zidovudina:** Dois estudos cinéticos resultaram em aumento dos níveis de zidovudina, provavelmente causado pela diminuição da conversão da zidovudina em seu principal metabólito. Um estudo determinou os níveis de zidovudina em pacientes aidéticos antes e depois da administração de 200mg diários de fluconazol por 15 dias. Houve um aumento significativo na AUC (área sob a curva) de zidovudina (20%). Um outro estudo randomizado, em dois períodos e cruzado com dois grupos de tratamento, avaliou os níveis de zidovudina em pacientes infectados pelo HIV. Em duas ocasiões, com intervalo de 21 dias, os pacientes receberam 200mg de zidovudina a cada 8 horas com ou sem 400mg diários de fluconazol por 7 dias. A AUC (área sob a curva) de zidovudina aumentou significativamente (74%) durante a coadministração 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 desses fármacos. Na ausência de uma informação definitiva, deve-se ter cuidado quando o fluconazol for coadministrado. 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 significante 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: ZOLTREN® GERALMENTE É BEM TOLERADO. OS EFEITOS INDESEJÁVEIS MAIS COMUMENTE OBSERVADOS DURANTE ESTUDOS CLÍNICOS E ASSOCIADOS AO ZOLTREN® COM INCIDÊNCIA MAIOR OU IGUAL A 1% SÃO:
SISTEMA NERVOSO: CEFALEIA; **GASTRINTESTINAL:** 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 AIDS E CÂNCER, FORAM OBSERVADAS ALTERAÇÕES NOS RESULTADOS DOS TESTES DAS FUNÇÕES HEMATOLÓGICA E RENAL E ANORMALIDADES HEPÁTICAS 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; **SANGUÍNEO E LINFÁTICO:** LEUCOPENIA INCLUINDO NEUTROPENIA, AGRANULOCITOSE, TROMBOCITOPENIA; **SISTEMA IMUNOLÓGICO:** ANAFILAXIA (INCLUINDO ANGIOEDEMA, EDEMA FACIAL, PRURIDO, URTICÁRIA); **METABÓLICO E NUTRICIONAL:** HIPERCOLESTEROLEMIA, HIPERTRIGLICERIDEMIA, HIPOCALEMIA; **SISTEMA NERVOSO:** TONTURA, CONVULSÕES, DISTÚRBIO DE PALADAR; **CARDÍACO:** PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT, *TORSADE DE POINTES*; **GASTRINTESTINAL:** 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 paranoico após a ingestão relatada de 8.200mg 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: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30 °C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659
M.S. n° 1.0370.0105

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

PAPEL RECICLÁVEL

SAC teuto
0800621800
sac@teuto.com.br

401348/07