

Triazol[®] fluconazol

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO



• Formas farmacêuticas e apresentações:

Cápsula 50 mg. Caixa com 8 cápsulas.
Cápsula 100 mg. Caixa com 8 cápsulas.
Cápsula 150 mg. Caixa com 1 ou 2 cápsulas.
Solução para infusão intravenosa. Frasco contendo 100 ml.

• Uso pediátrico ou adulto.

• Composição:

Cápsula

Cada cápsula de 50 mg contém:

fluconazol 50 mg

Excipientes: lactose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio.

Cada cápsula de 100 mg contém:

fluconazol 100 mg

Excipientes: lactose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio.

Cada cápsula de 150 mg contém:

fluconazol 150 mg

Excipientes: lactose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio.

Solução Para Infusão Intravenosa

Cada ml da solução para infusão intravenosa contém:

fluconazol 2 mg

Veículo: cloreto de sódio, água para injeção.



INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• **Triazol[®]** é um novo e potente antimicótico.

• Mantenha **Triazol[®]** em temperatura ambiente (15 a 30°C). A solução para infusão intravenosa deve ser protegida da luz e as cápsulas protegidas da umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize medicamentos com a validade vencida.

• Informe ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. O uso nestes casos deve ser evitado.

• Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

• Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A doença e/ou seus sintomas poderão retornar.

• Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: Febre e calafrios, rash cutâneo ou prurido, inflamação na garganta, vermelhidão, formação de vesículas, descamação da pele e das mucosas, urina escura, perda de apetite, fezes claras, dor de estômago, cansaço incomum ou fraqueza, olhos ou pele amarelados, sangramentos incomuns ou formação de hematomas.

• **Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

• **Triazol[®]** cápsulas pode ser tomado juntamente com as refeições.

• **Contra-indicações:** O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a compostos azólicos ou por mulheres que estejam amamentando.

Candidíase esofágica: A posologia recomendada de fluconazol para candidíase esofágica é 200mg no primeiro dia, seguida de 100mg uma vez ao dia. Doses de até 400mg/dia podem ser usadas, de acordo com avaliação médica da resposta do paciente à terapia. Pacientes com candidíase esofágica devem ser tratados por no mínimo 3 semanas e por pelo menos 2 semanas após o desaparecimento dos sintomas.

Infeções sistêmicas por candida: Para infecções sistêmicas por candida, incluindo candidemia, candidíase disseminada e pneumonia, a posologia adequada e a duração da terapia ainda não foram estabelecidas. Nesses casos, têm sido usadas doses de até 400mg por dia.

Infeções no trato urinário e peritonite: Para o tratamento de infecções no trato urinário por candida e peritonite, doses diárias de 50 a 200mg tem sido usadas.

Meningite criptocócica: A posologia recomendada para meningite criptocócica aguda é de 400mg no primeiro dia, seguida de 200mg uma vez ao dia. Uma dosagem de 400mg uma vez ao dia pode ser usada, de acordo com critério médico após avaliação da resposta do paciente à terapia. Recomenda-se que a terapia inicial para meningite criptocócica seja mantida por 10 a 12 semanas após resultado negativo do fluido cerebrospinal. A dosagem recomendada de fluconazol para supressão de recidivas de meningite criptocócica em pacientes com AIDS é de 200mg por dia.

Profilaxia em pacientes que serão submetidos à transplante de medula: A dosagem diária de fluconazol para a prevenção de candidíase em pacientes que se submeterão à cirurgia de transplante de medula óssea é de 400mg uma vez ao dia. Pacientes que sabidamente apresentarão granulocitopenia severa (menos que 500 neutrófilos por mm³) devem começar o tratamento com fluconazol vários dias antes do início previsto para a neutropenia e devem continuar o tratamento por 7 dias após a contagem dos neutrófilos atingir mais que 1000 células por mm³.

Crianças:

O uso de **Triazol[®]** cápsula não é recomendado para crianças e jovens com menos de 18 anos. Deve ser usado o seguinte esquema de equivalência das doses para adultos e crianças:

Pacientes pediátricos	Adultos
3mg/kg	100mg
6mg/kg	200mg
12*mg/kg	400mg

* algumas crianças mais velhas podem apresentar clearance similar ao dos adultos. Não são recomendadas doses absolutas maiores de 600mg/dia.

A experiência do uso de fluconazol em neonatos é limitada. Como a meia-vida da droga é prolongada em prematuros (idade gestacional de 26 a 29 semanas), recomenda-se que nas primeiras duas semanas de vida, estas crianças recebam as mesmas dosagens que em crianças mais velhas (mg/kg), entretanto o intervalo entre as doses deve ser de 72 horas. Após as duas primeiras semanas, o intervalo deve ser de 24 horas.

Candidíase orofaríngeana: A posologia recomendada de fluconazol em casos de candidíase orofaríngeana em crianças é 6mg/kg no primeiro dia, seguida de 3mg/kg uma vez ao dia. O tratamento deve ser administrado por pelo menos 2 semanas para diminuir a possibilidade de recidivas.

Candidíase esofágica: A posologia recomendada de fluconazol para candidíase esofágica em crianças é 6mg/kg no primeiro dia, seguida de 3mg/kg uma vez ao dia. Doses de até 12mg/kg/dia podem ser usadas, de acordo com critério médico após avaliação da resposta do paciente à terapia. Pacientes com candidíase esofágica devem ser tratados por no mínimo 3 semanas e por pelo menos 2 semanas após o desaparecimento dos sintomas.

Infeções sistêmicas por candida: Para o tratamento de candidemia e infecções disseminadas por candida em crianças, têm sido usado 6 a 12mg/kg/dia.

Meningite criptocócica: A posologia recomendada para meningite criptocócica aguda é de 12mg/kg no primeiro dia, seguida de 6mg/dia uma vez ao dia. Uma dosagem de 12mg/kg uma vez ao dia pode ser usada, de acordo com critério médico após avaliação da resposta do

paciente à terapia. Recomenda-se que a terapia inicial para meningite criptocócica seja mantida por 10 a 12 semanas após resultado negativo do fluido cerebrospinal. A dosagem recomendada de fluconazol para supressão de recidivas de meningite criptocócica em pacientes com AIDS é de 6mg/kg por dia.

Pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 40 ml/min).

O fluconazol é excretado principalmente por via renal na forma inalterada. Não há necessidade de ajuste da posologia no tratamento com dose única para candidíase vaginal em caso de insuficiência renal. Entretanto, para pacientes com insuficiência renal que irão receber tratamento com doses múltiplas de fluconazol deve ser administrada uma dose de ataque de 50 a 400mg. Após a dose de ataque, a dose diária (de acordo com a indicação) deve ser baseada na tabela abaixo:

Clearance de Creatinina (ml/min) Porcentagem da Dose Recomendada

> 50	100%
≤ 50	50%
Dialíse regular	100% após cada diálise

Estes ajustes são recomendados com base na farmacocinética da droga após doses múltiplas. Outros ajustes poderão ser necessários dependendo da condição clínica do paciente.

Quando a creatinina sérica é a única medida da função renal disponível, a fórmula abaixo (de acordo com o sexo, peso e idade do paciente) deve ser usada para calcular o clearance de creatinina em adultos:

Homens: $\text{Peso (kg)} \times 1,40 = (\text{idade})$
72 x creatinina sérica (mg/100ml)

Mulheres: 0,85 x valor acima

Apesar da farmacocinética do fluconazol não ter sido estudada em crianças com insuficiência renal, a redução da dosagem em crianças com insuficiência renal deve ser equivalente à recomendada para os adultos. A fórmula abaixo pode ser usada para calcular o clearance de creatinina em crianças:

$K \times \frac{\text{comprimento ou altura linear}}{\text{creatinina sérica (mg/100ml)}}$

(onde K=0,55 para crianças maiores de 1 ano e 0,45 para crianças menores)

Administração:

O fluconazol pode ser administrado tanto por via oral como por infusão intravenosa. A injeção de fluconazol tem sido usada com segurança por até 14 dias de terapia intravenosa. A infusão de fluconazol deve ser contínua e administrada com fluxo de, no máximo, 200mg/hora. Recomenda-se desprezar a solução de **Triazol[®]** IV não utilizada após a abertura do frasco, para evitar riscos de contaminação.

Superdosagem: Em casos de superdosagem, o tratamento sintomático (com medidas de suporte e lavagem gástrica, se clinicamente indicado) deve ser iniciado. Como o fluconazol é eliminado quase totalmente na urina, uma sessão de hemodiálise com 3 horas de duração diminui a concentração da droga no plasma em aproximadamente 50%.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS - 1.0974.0056

Farm. Resp.: Dr. Dante Alarío Junio
CRF-SP nº 5143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade:
vide cartucho/rótulo

BIOLAB

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

Faca:210X180mm

EE 02709 B



• **Precauções:** Deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam teste de função hepática anormais ou insuficiência hepática. Não é recomendado o uso de cápsulas em crianças e jovens com menos de 18 anos. Pacientes portadores de HIV são mais suscetíveis aos efeitos adversos do fluconazol.

• Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

• **Não tome remédio sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a saúde.**



INFORMAÇÕES TÉCNICAS

• **Características:** **Triazol[®]** é um potente agente fungistático, talvez fungicida, dependendo da concentração usada. Pertencente a nova classe dos triazolólicos, atua inibindo a atividade do citocromo P450, que é necessário para a demetilação (conversão) do 4-alfa-metilsterol em ergosterol. Este ergosterol é o principal esterol da célula da membrana fúngica. Esta inibição produz alteração da função e permeabilidade da membrana. As propriedades farmacocinéticas do fluconazol administrado por via oral são similares aos da administração intravenosa. Em voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos e a biodisponibilidade sistêmica da administração oral de fluconazol estão acima de 90% dos níveis obtidos após infusão IV. O fluconazol atinge as mais altas concentrações plasmáticas entre 1 e 2 horas, tendo uma meia-vida de aproximadamente 30 horas, o que permite dose única diária.

Triazol[®] tem boa penetração em todos os fluidos corporais. Ele é encontrado em altas concentrações no suor, na pele, na saliva, no escarro, no líquido cefalorraquidiano e em regiões de difícil acesso, como na base da queratina. A principal via excretora é a renal, por onde 80% da dose administrada é eliminada na forma inalterada. A farmacocinética do fluconazol é afetada pela redução da função renal, portanto a dose de fluconazol em pacientes com insuficiência renal deve ser reduzida. O "clearance" do fluconazol é proporcional ao da creatinina. O fluconazol demonstrou não alterar os níveis plasmáticos de testosterona no homem, ou de esteróides nas mulheres em idade reprodutiva.

Indicações: Candidíase vaginal. Candidíase orofaríngea e esofágica. Infecções por *Candida* no trato urinário e peritonites. Candidíase sistêmica, incluindo candidemia, candidíase disseminada e pneumonia. Meningite criptocócica. Profilaxia em pacientes que serão submetidos à transplante de medula que recebem quimioterapia citotóxica ou radioterapia iniciado antes que os resultados dos testes de cultura ou outros testes laboratoriais relevantes (sorologia, histologia) sejam conhecidos. Entretanto, assim que estes resultados estiverem disponíveis, o tratamento anti-infeccioso deve ser ajustado adequadamente.

Contra-indicações: **Pacientes com hipersensibilidade ao fluconazol ou a compostos azólicos ou aos outros componentes da fórmula. Mulheres que estejam amamentando. A co-administração com terfenadina é contra-indicada em pacientes recebendo doses múltiplas de fluconazol de 400mg (por dia) ou mais.**

Precauções e Advertências: **Generais-** Houve raros casos reportados de anafilaxia associada ao fluconazol. Se um paciente em tratamento para infecção fúngica superficial desenvolver rash, atribuído ao uso de fluconazol, a terapia com este agente deve ser descontinuada. Se pacientes com infecções fúngicas invasivas / sistêmicas desenvolverem rash, eles devem ser cuidadosamente monitorados, e o fluconazol deverá ser descontinuado em caso de lesões bolhosas ou eritema multiforme.

Alguns pacientes têm desenvolvido raramente reações cutâneas esfoliativas, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, durante o tratamento com fluconazol. Pacientes com AIDS são mais predispostos a desenvolver reações cutâneas severas. Neste caso a terapia deve ser descontinuada.

Na co-administração de fluconazol com cisaprida foram relatados eventos cardíacos incluindo Torsade de Pointes, portanto essa associação deve ser monitorada cuidadosamente.

Gravidez – Durante a gravidez o tratamento com fluconazol deverá ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas severas ou com potencial risco de vida e nos quais os potenciais benefícios possam superar os possíveis riscos ao feto.

Lactação – O fluconazol é encontrado no leite materno em concentrações similares às do plasma, e dessa maneira seu uso em mulheres lactantes não é recomendado.

Pediatria – A segurança e a eficácia do uso de fluconazol em crianças com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. Entretanto, um pequeno número de pacientes de 1 dia a 6 meses de idade têm sido tratados com fluconazol com segurança. Não é recomendado o uso das cápsulas em crianças e jovens com menos de 18 anos.

Geriatrics (idosos) – Não há relatos de problemas específicos referentes ao uso de **Triazol[®]** em pacientes idosos, porém a capacidade em metabolizar fármacos está diminuída devido à idade, neste caso deve-se fazer um ajuste na dosagem.

Insuficiência hepática – O fluconazol tem sido associado com raros casos de toxicidade hepática, inicialmente em pacientes com enfermidade de base severa. Em casos de hepatotoxicidade associada ao fluconazol, não foi observada qualquer relação com a dose total diária, 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 devem ser monitorados para verificar o desenvolvimento de danos hepáticos mais graves. O tratamento deve ser descontinuado se houver o aparecimento de sinais clínicos ou sintomas relacionados ao dano hepático que possam ser atribuídos ao fluconazol.

Interações Medicamentosas: *-hidroclorotiazida:* A co-administração de doses múltiplas de hidroclorotiazida e fluconazol, pode aumentar a concentração plasmática do fluconazol.

-fenitoína: O fluconazol pode diminuir o metabolismo da fenitoína, resultando em um aumento da concentração plasmática da mesma. Se for necessário administrar as drogas concomitantemente, os níveis de fenitoína deverão ser monitorizados e a sua dose ajustada para manter os níveis terapêuticos.

Pacientes sob tratamento com anticoagulantes cumarínicos (varfarina) podem ter os tempos de protrombina aumentados, necessitando de adequação das doses do anticoagulante.

Na co-administração de fluconazol com cisaprida foram relatados eventos cardíacos, incluindo Torsade de Pointes, portanto essa associação deve ser monitorada.

A tolbutamida, clorpromamida, gliburida ou glipizídeo podem ter sua meia-vida plasmática prolongada. A glicose sérica não sofre alteração, no entanto, deve-se ficar atento a uma possível hipoglicemia.

O uso de **Triazol[®]** conjuntamente com a cimetidina, anticoncepcionais ou ciclosporina não evidenciou qualquer interação clinicamente significativa, também não foram observadas alterações nos níveis de

esteróides endógenos e na resposta ao cortisol estimulado pelo ACTH. A absorção oral não é afetada pela ingestão conjunta de alimentos.

O uso concomitante com a rifampicina aumenta o metabolismo do fluconazol.

A co-administração de fluconazol, em doses menores que 400mg por dia, com terfenadina deve ser cuidadosamente monitorizada.

-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 co-administrados. Neste caso, o paciente deve ser cuidadosamente monitorizado.

-zidovudina: Ocorreu um aumento significativo da quantidade absorvida de zidovudina após administração de fluconazol.

O uso de fluconazol em pacientes recebendo concomitantemente astemizol, rifabutina ou outras drogas metabolizadas pelo sistema do citocromo P450, pode ser associado com elevações nos níveis séricos dessas drogas.

• **Interferência em Exames Laboratoriais:** Os valores encontrados nos exames laboratoriais de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e bilirrubina sérica podem estar elevados.

Reações Adversas: **A incidência de efeitos adversos com Triazol[®] é maior em pacientes portadores de HIV do que em pacientes não infectados com HIV. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, como febre e calafrios, rash cutâneo ou prurido. Também pode ocorrer agranulocitose (febre e inflamação na garganta), desordens dermatológicas esfoliativas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (vermelhidão, formação de vesículas, descamação da pele e das mucosas), hepatotoxicidade (urina escura, perda de apetite, fezes claras, dor de estômago, cansaço incomum ou fraqueza, olhos ou pele amarelados) e trombocitopenia (sangramentos incomuns ou formação de hematomas). As reações mais comuns durante o tratamento de vaginite foram dor de cabeça, náusea e dor abdominal; raramente foram relatadas diarreia, dispepsia, tontura e alteração de paladar. As reações mais comuns que ocorreram durante o tratamento de outras infecções foram náusea, dor de cabeça, rash cutâneo, vômito, dor abdominal e diarreia.**



Posologia:

Adultos:

Candidíase vaginal: A dosagem recomendada de fluconazol para candidíase vaginal é de 150mg em dose única oral.

Tratamentos com doses múltiplas: Uma vez que a absorção do fluconazol é rápida e quase completa, a dosagem por via oral é a mesma que para a via intravenosa. Em geral, recomenda-se o uso do dobro da dose diária (dose de ataque) no primeiro dia do tratamento para alcançar uma concentração plasmática próxima da concentração de equilíbrio no segundo dia do tratamento. A definição da dose diária de fluconazol para o tratamento de infecções, com exceção da candidíase vaginal, deve se basear no tipo de infecção e na resposta do paciente à terapia. O tratamento deve continuar até que os parâmetros clínicos ou testes laboratoriais indiquem que a infecção tenha sido eliminada. Um período inadequado de tratamento pode levar à recorrência da infecção. Pacientes com AIDS ou meningite criptocócica ou candidíase orofaríngea recorrente, normalmente necessitam de terapia de manutenção para prevenir recaídas.

Candidíase orofaríngea: A posologia recomendada de fluconazol para candidíase orofaríngea é 200mg no primeiro dia, seguida de 100mg uma vez ao dia. A evidência clínica da candidíase orofaríngea geralmente desaparece dentro de poucos dias, porém o tratamento deve continuar por pelo menos 2 semanas para diminuir a possibilidade de ocorrência de recidivas.