

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FLUCONAZOL BIOEEL 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 150 mg fluconazol.

Excipienți cu efect cunoscut: Ponceau 4R (E 124), Galben Sunset (E 110), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsule gelatinoase tari nr. 1, cu corp de culoare portocaliu opac și cap de culoare albastru opac, conținând o pulbere omogenă de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

FLUCONAZOL BIOEEL este indicat în tratamentul infecțiilor fungice descrise mai jos.

FLUCONAZOL BIOEEL este indicat la adulți pentru tratamentul:

- Meningitei criptococice (vezi pct. 4.4).
- Coccidioidomicozei (vezi pct. 4.4).
- Candidozei invazive.
- Candidozei mucoaselor, inclusiv candidozei orofaringiene, esofagiene, candiduriei și candidozei cronice cutaneomucoase.
- Candidozei cronice orale atrofice (stomatitei datorate protezei dentare) dacă igiena dentară sau tratamentul local sunt insuficiente.
- Candidozei vaginale, acute sau recurente, când tratamentul local nu este indicat.
- Balanitei candidozice când tratamentul local nu este indicat.
- Dermatomicozelor incluzând *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* și infecții cutanate cu *Candida*, când este indicat tratamentul sistemic.
- *Tinea unguium* (onicomicoză) când alte medicamente nu sunt indicate.

FLUCONAZOL BIOEEL este indicat la adulți pentru prevenirea:

- Recidivelor meningitei criptococice la pacienții cu risc mare de reapariție.
- Recidivelor candidozei orofaringiene sau esofagiene la pacienții cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere.
- Reducerea incidenței candidozei vaginale recurente (cu minimum 4 episoade pe an)
- Infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită (precum pacienții cu neoplazii hematologice aflați în tratament cu medicamente chimioterapice sau pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice ,vezi pct. 5.1).

FLUCONAZOL BIOEEL este indicat la nou-născuți la termen, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani:

FLUCONAZOL BIOEEL este utilizat în tratamentul candidozei mucoaselor (orofaringiană, esofagiană), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienții imunodeprimați. FLUCONAZOL BIOEEL poate fi utilizat ca tratament de menținere pentru prevenirea recidivelor meningitei criptococice la copiii care prezintă risc crescut de recădere (vezi pct. 4.4).

Tratamentul poate fi instituit înainte de a afla rezultatul culturilor sau al altor analize de laborator; totuși, odată ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecțios va fi ajustat corespunzător.

Trebuie luate în considerare recomandările ghidurilor oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antimicotice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de fluconazol trebuie stabilită în funcție de natura și severitatea infecției fungice. Tratamentul infecțiilor care necesită administrarea de doze multiple se va continua până în momentul în care parametrii clinici sau testele de laborator arată că infecția fungică activă a dispărut. O perioadă de tratament inadecvată poate duce la recidiva infecției active.

Adulți

Indicații terapeutice		Doze	Durata tratamentului
Criptococoză	- Tratamentul meningitei criptococice.	Doza de încărcare: 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 200 mg - 400 mg pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni. În infecțiile ce pot pune viața în pericol, doza zilnică poate fi crescută la 800 mg.
	- Terapie de întreținere pentru prevenirea recăderilor în meningita criptococică la pacienții care prezintă risc crescut de recădere.	200 mg pe zi	Nelimitată, utilizând o doză de 200 mg pe zi
Coccidioidomicoză		200 mg - 400 mg	11 luni până la 24 de luni sau mai mult, în funcție de pacient. Se pot administra doze de 800 mg pe zi în cazul anumitor infecții și în special în afecțiunile meningiene.
Candidoză invazivă		Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1.	În general, durata recomandată pentru tratamentul

		Doza ulterioară: 400 mg pe zi	candidemiei este de 2 săptămâni după primul rezultat negativ al culturilor de sânge și după dispariția semnelor și simptomelor de candidemie.
Tratamentul candidozelor mucoaselor	- Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare: 200 mg - 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg până la 200 mg pe zi	7 până la 21 zile (până la remisia candidozei orofaringiene). Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză esofagiană	Doza de încărcare: 200 mg - 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg pe zi	14 până la 30 zile, (până la remisia candidozei esofagiene). Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidurie	200 mg - 400 mg pe zi	7 până la 21 zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză cronică atrofică	50 mg pe zi	14 zile
	- Candidoză cronică cutaneomucoasă	50 mg - 100 mg pe zi	Maximum 28 de zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi în funcție de severitatea infecției cât și de deprimarea imunitară și infecția de fond.
Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere	- Candidoza orofaringiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
	- Candidoza esofagiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
Candidoza genitală	- Candidoza vaginală acută - Balanita candidozică	150 mg	Doză unică
	- Tratamentul și profilaxia candidozei vaginale recurente (4 sau mai multe episoade pe an)	150 mg din 3 în 3 zile, în total 3 doze (ziua 1, 4, și 7) urmate de o doză săptămânală de întreținere de 150 mg	Doză de întreținere: 6 luni.

Dermatomicoze	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infecții cu <i>Candida</i>	150 mg o dată pe săptămână sau 50 mg o dată pe zi	2 până la 4 săptămâni; în cazul <i>tinea pedis</i> tratamentul poate dura până la 6 săptămâni.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg – 400 mg o dată pe săptămână	1 până la 3 săptămâni
		50 mg o dată pe zi	Durata tratamentului: 2 până la 4 săptămâni
	- <i>tinea unguium</i> (onicomicoză)	150 mg o dată pe săptămână	Tratamentul trebuie continuat până când unghia infectată este înlocuită (până când crește unghia neinfectată). Creșterea unghiilor de la mâini și de la picioare are loc în mod normal în 3 până la 6 luni, respectiv, în 6 până la 12 luni. Totuși, viteza de creștere poate varia mult interindividual și în funcție de vârstă. După succesul tratamentului în infecțiile cronice de lungă durată, este posibil ca uneori unghiile să rămână desfigurate.
Prevenirea infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită		200 mg - 400 mg	Tratamentul trebuie început la câteva zile înainte de debutul așteptat al neutropeniei și continuat timp de 7 zile după recuperarea din neutropenie după ce numărul neutrofilelor crește peste 1000 celule pe mm ³ .

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dozele se vor ajusta după funcția renală (vezi pct. “Pacienți cu insuficiență renală”).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu sunt necesare modificări ale terapiei cu doză unică. La pacienții cu insuficiență renală (adulți sau copii) care vor primi doze multiple de fluconazol, se va administra o doză inițială de încărcare de 50 - 400 mg, bazată pe doza zilnică recomandată conform indicațiilor terapeutice. După această doză inițială de încărcare, dozele zilnice, în funcție de indicațiile terapeutice, vor urma indicațiile din tabel:

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Procentul din doza recomandată
> 50	100%
≤ 50 (nedializați)	50%
Pacienții dializați regulat	100% după fiecare ședință de dializă

În cazul pacienților care efectuează dializă regulat, se administrează 100% din doza recomandată după fiecare ședință de dializă; în zilele în care nu se efectuează dializă, se administrează doze reduse, corespunzătoare clearance-ului creatininei.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date suficiente privind pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare fluconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți nu trebuie depășită o doză maximă zilnică de 400 mg.

Similar altor infecții asemănătoare la adulți, durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic și micologic. Fluconazolul se administrează o dată pe zi.

Pentru copiii cu afecțiuni renale, vezi dozele recomandate la pct. „Pacienți cu insuficiență renală”.

Farmacocinetica fluconazolului nu a fost studiată la copii și adolescenți cu insuficiență renală (pentru “Nou-născuți la termen” care, frecvent, prezintă imaturitate renală primară, vezi mai jos).

Sugari, copii mici și copii (cu vârstă cuprinsă între 28 de zile și 11 ani):

Indicații terapeutice	Doze	Recomandări
- Candidozele mucoaselor	Doza inițială: 6 mg/kg Doza ulterioară: 3 mg/kg pe zi	În prima zi, se poate administra doza inițială pentru a atinge mai repede starea de echilibru
- Candidoza invazivă - Meningita criptococică	Doza: 6 - 12 mg/kg pe zi	În funcție de severitatea afecțiunii
- Tratament de menținere pentru prevenirea recidivelor meningitei criptococice la copiii care prezintă risc crescut de recădere	Doza: 6 mg/kg pe zi	În funcție de severitatea afecțiunii
- Prevenirea infecțiilor cu <i>Candida</i> la pacienții imunodeprimați	Doza: 3 - 12 mg/kg pe zi	În funcție de gradul și durata neutropeniei induse (a se vedea dozele recomandate pentru adulți)

Adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani):

În funcție de greutate și dezvoltarea la pubertate, medicul va stabili schema de administrare corespunzătoare (cea pentru adulți sau cea pentru copii). Din datele clinice s-a observat un clearance mai mare al fluconazolului la copii față de adulți. Doze de 100, 200 și 400 mg la adulți corespund la doze de 3, 6 și 12 mg/kg la copii și conduc la o expunere sistemică comparabilă.

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite în indicația candidoză genitală. Datele privind siguranța disponibile în prezent pentru alte indicații la copii și adolescenți sunt prezentate la pct. 4.8. Dacă este absolut necesar tratamentul candidozei genitale la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani), trebuie utilizate aceleași doze ca în cazul adulților.

Nou-născuți la termen (0 până la 27 de zile):

Fluconazolul se excretă mai lent la nou-născuți. Există un număr mic de date farmacocinetice care susțin această posologie la nou-născuți la termen (vezi pct. 5.2).

Grup de vârstă	Doza	Recomandări
Nou-născuți la termen (0 până la 14 zile)	Doza administrată este aceeași ca în cazul sugarilor, copiilor mici și copiilor, în mg/kg, la fiecare 72 de ore	Nu trebuie depășită doza maximă de 12 mg/kg la fiecare 72 de ore
Nou-născuți la termen (15 până la 27 de zile)	Doza administrată este aceeași ca în cazul sugarilor, copiilor mici și copiilor, în mg/kg, la fiecare 48 de ore	Nu trebuie depășită doza maximă de 12 mg/kg la fiecare 48 de ore

Mod de administrare

FLUCONAZOL se poate administra atât pe cale orală, cât și în perfuzie intravenoasă, alegerea căii de administrare depinzând de starea clinică a pacientului. La trecerea de la calea de administrare intravenoasă la calea de administrare orală sau invers, nu este necesară modificarea dozei zilnice. Capsulele trebuie înghițite întregi și independent de momentul meselor.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fluconazol, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată administrarea concomitentă de terfenadină la pacienții care sunt în tratament cu FLUCONAZOL BIOEEL în doze multiple de 400 mg pe zi sau mai mari, pe baza rezultatelor unui studiu de interacțiuni medicamentoase în care s-au folosit doze multiple.

Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450, precum cisapridă, astemizol, pimozidă, chinidină, amiodaronă și eritromicină la pacienții aflați în tratament cu fluconazol (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tinea capitis

S-au efectuat studii privind utilizarea fluconazolului pentru tratamentul *tinea capitis* la copii. S-a demonstrat că nu este superior griseofulvinei, iar rata globală de succes a fost mai mică de 20%. Prin urmare, FLUCONAZOL BIOEEL nu trebuie utilizat pentru tratamentul *tinea capitis*.

Criptococoza

Datele disponibile referitoare la eficacitatea fluconazolului în tratamentul criptococozei cu alte localizări (de exemplu criptococoză pulmonară și cutanată) sunt limitate și nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Micoze endemice profunde

Datele disponibile referitoare la eficacitatea fluconazolului în tratamentul altor forme de micoze endemice, precum *paracoccidioidomicoza*, *sporotricoză limfocutanată* și *histoplasmoza* sunt limitate și nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Aparatul renal

FLUCONAZOL BIOEEL trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență corticosuprarenaliană

Este cunoscut faptul că, ketoconazol determină insuficiență corticosuprarenaliană și aceasta poate fi, de asemenea, deși rareori, asociată la fluconazol. Insuficiența corticosuprarenaliană în legătură cu tratamentul concomitent cu prednison este descrisă la pct. 4.5 **“Efectul fluconazolului asupra altor medicamente”**.

Sistemul hepato-biliar

FLUCONAZOL BIOEEL trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică. Tratamentul cu FLUCONAZOL BIOEEL a fost asociat cu rare cazuri de toxicitate hepatică severă, uneori letală, în special la pacienți cu afecțiuni de fond grave. În aceste cazuri de hepatotoxicitate asociată tratamentului cu fluconazol, nu s-a observat nicio relație evidentă cu doza zilnică totală, cu durata tratamentului, cu sexul sau cu vârsta pacienților.

Hepatotoxicitatea fluconazolului, în general, a fost reversibilă la întreruperea tratamentului.

Pacienții care prezintă valori anormale ale testelor hepatice în timpul tratamentului cu fluconazol trebuie să fie monitorizați atent, pentru a se observa eventuala apariție a unor afecțiuni hepatice mai grave. Pacientul trebuie informat cu privire la simptomele caracteristice afectării hepatice grave (astenie

severă, anorexie, greață persistentă, vărsături și icter). Administrarea fluconazolului trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie să se adreseze medicului.

Aparatul cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și torsadă a vârfurilor la pacienți cărora li s-a administrat fluconazol. Acești pacienți erau în evidențele medicale cu afecțiuni grave, cu factori multipli de risc, precum afecțiuni cardiace organice, dezechilibre electrolitice și medicație concomitentă cu potențial iatrogen.

La pacienții cu astfel de afecțiuni predispozante la tulburări de ritm cardiac, se recomandă administrarea cu prudență a FLUCONAZOL BIOEEL. Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Halofantrină

S-a demonstrat că halofantrina administrată în dozele terapeutice recomandate prelungește intervalul QTc și este substrat pentru CYP3A4. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de fluconazol și halofantrină (vezi pct. 4.5).

Reacții adverse cutanate

Unii pacienți au dezvoltat rar, în timpul tratamentului cu fluconazol, reacții cutanate exfoliative, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Pacienții cu SIDA prezintă o tendință mai crescută la reacții cutanate severe la multe medicamente. Dacă apare erupție cutanată tranzitorie atribuită fluconazolului, la un pacient tratat pentru o infecție fungică superficială, se va întrerupe tratamentul cu fluconazol. Dacă pacienții cu infecții fungice invazive sau sistemice dezvoltă erupție cutanată tranzitorie, vor fi monitorizați cu atenție și în cazul apariției *leziunilor buloase* sau a *eritemului* polimorf, tratamentul cu fluconazol va fi întrerupt.

Au fost raportate reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Hipersensibilitate

Au fost raportate cazuri rare de șoc anafilactic (vezi pct. 4.3).

Citocromul P450

Fluconazolul este un inhibitor potent al CYP2C9 și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu FLUCONAZOL BIOEEL, care sunt tratați concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic, metabolizate pe calea CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Terfenadină

În cazul administrării concomitente de fluconazol în doze mai mici de 400 mg pe zi și terfenadină, pacienții trebuie monitorizați atent (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

Conține p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de propil (E 216). Pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Conține Ponceau 4R (E 124), Galben Sunset (E 110). Pot provoca reacții alergice.

Candidoză:

Studiile au arătat o prevalență crescută a infecțiilor cu specii de Candida altele decât *C. albicans*. Acestea sunt adesea rezistente în mod inerent (de exemplu, *C. krusei* și *C. auris*) sau prezintă sensibilitate redusă la fluconazol (*C. glabrata*). Asemenea infecții pot necesita tratament antifungic alternativ secundar eșecului terapeutic. Prin urmare, cei care prescriu sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența rezistenței la fluconazol a diferitelor specii de Candida.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente este contraindicată:

Cisapridă: La pacienții la care s-au administrat concomitent fluconazol și cisapridă au fost raportate cazuri de evenimente cardiace, inclusiv *torsada vârfurilor*. Într-un studiu controlat, administrarea de fluconazol în doză de 200 mg o dată pe zi, concomitent cu cisapridă în doză de 20 mg de patru ori pe zi a determinat o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a cisapridei și prelungirea intervalului QTc. Tratamentul concomitent cu fluconazol și cisapridă este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Terfenadină: S-au desfășurat studii de interacțiune datorită apariției unor aritmii grave, secundare prelungirii intervalului QTc la pacienți care erau în tratament cu azoli antifungici și concomitent utilizau terfenadină. Într-un studiu în care s-a administrat fluconazol în doză zilnică de 200 mg nu s-a observat prelungirea intervalului QTc. Într-un alt studiu în care s-a administrat fluconazol în doze zilnice de 400 mg și 800 mg s-a demonstrat că administrarea concomitentă de terfenadină și fluconazol în doze de 400 mg pe zi sau mai mari, determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a terfenadinei. Este contraindicată folosirea concomitentă de fluconazol, în doze de 400 mg sau mai mari (vezi pct. 4.3), cu terfenadină. Administrarea concomitentă de fluconazol în doze zilnice mai mici de 400 mg și terfenadină trebuie monitorizată cu atenție.

Astemizol: Administrarea concomitentă de fluconazol și astemizol poate determina scăderea clearance-ului astemizolului. Creșterea concentrației plasmatice a astemizolului rezultată poate determina prelungirea intervalului QT și apariția, în cazuri rare, a *torsadei vârfurilor*. Administrarea concomitentă de fluconazol și astemizol este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pimozidă: Deși nu s-au desfășurat studii *in vitro* sau *in vivo*, administrarea concomitentă de fluconazol și pimozidă poate determina inhibarea metabolizării pimozidei. Creșterea concentrației plasmatice a pimozidei poate determina prelungirea intervalului QT și, în cazuri rare, apariția *torsadei vârfurilor*. Administrarea concomitentă de fluconazol și pimozidă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Chinidină: Deși nu s-au desfășurat studii *in vitro* sau *in vivo*, administrarea concomitentă de fluconazol și chinidină poate determina inhibarea metabolizării chinidinei. Tratamentul cu chinidină a fost asociat cu prelungirea intervalului QT și, în cazuri rare, cu apariția *torsadei vârfurilor*. Administrarea concomitentă de fluconazol și chinidină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Eritromicină: Administrarea concomitentă de fluconazol și eritromicină poate crește riscul apariției cardiotoxicității (prelungirea intervalului QT, *torsada vârfurilor*) și poate conduce la moarte subită de origine cardiacă. Administrarea concomitentă de fluconazol și eritromicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Amiodaronă: Administrarea concomitentă de fluconazol cu amiodaronă poate determina inhibarea metabolizării amiodaronei. Administrarea amiodaronei a fost asociată cu prelungirea intervalului QT. Administrarea concomitentă de fluconazol și amiodaronă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente nu este recomandată:

Halofantrină: Fluconazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a halofantrinei, datorită efectului inhibitor asupra CYP3A4. Administrarea concomitentă de fluconazol și halofantrină poate crește riscul apariției cardiotoxicității (prelungirea intervalului QT, *torsada vârfurilor*) și poate conduce la moarte subită de origine cardiacă. Tratamentul concomitent trebuie evitat (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente necesită precauție și ajustarea dozelor: Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

Rifampicină: Administrarea concomitentă de fluconazol și rifampicină a determinat o scădere cu 25% a ASC și o scădere cu 20% a timpului de înjumătățire plasmatică ale fluconazolului. În cazul tratamentului concomitent cu rifampicină, trebuie luată în considerare creșterea dozei de fluconazol. Studii de interacțiune au arătat că absorbția fluconazolului nu este afectată clinic semnificativ, în cazul administrării concomitente cu alimente, cimetidină, antiacide sau în urma iradierii totale a organismului pentru transplant de măduvă hematogenă.

Hidroclorotiazidă: Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, administrarea concomitentă de doze multiple de hidroclorotiazidă la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat fluconazol a crescut cu 40% concentrația plasmatică de fluconazol. Această creștere nu a necesitat ajustarea dozei de fluconazol la pacienții tratați concomitent cu diuretice.

Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor potent al izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP) și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al izoenzimei CYP2C19. În plus față de interacțiunile observate/studiate menționate mai jos, există riscul creșterii concentrației plasmatice a altor compuși metabolizați pe calea CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestor asocieri iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al acestuia (vezi pct. 4.3).

Alfentanil: În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (400 mg) și alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 µg/kg) la voluntari sănătoși, ASC₁₀ a alfentanilului a crescut de 2 ori, probabil prin inhibarea CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de alfentanil.

Amitriptilină, nortriptilină: Fluconazolul potențează efectul amitriptilinei și nortriptilinei. Trebuie luată în considerare determinarea concentrațiilor plasmatice ale 5-nortriptilinei și/sau S-amitriptilinei la începutul tratamentului concomitent și apoi după o săptămână. Poate fi necesară ajustarea dozei de amitriptilină/nortriptilină.

Amfotericină B: Administrarea concomitentă de fluconazol și amfotericină B la șoareci infectați, cu imunitate normală și deprimată, a determinat: potențarea ușoară a efectului antifungic în cazul infecțiilor sistemice cu *C. albicans*, nicio interacțiune în cazul infecției intracraniene cu *Cryptococcus neoformans* și antagonizarea acțiunii celor două medicamente în infecția sistemică cu *Aspergillus fumigatus*. Nu se cunoaște semnificația clinică a rezultatelor obținute în aceste studii.

Anticoagulante: Similar altor antifungice de tip azolic, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hemoragice (hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hematurie și melenă) asociate cu creșterea timpului de protrombină, la pacienții la care s-a administrat fluconazol concomitent cu warfarina. În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol și warfarină, timpul de protrombină a crescut de până la două ori, probabil datorită inhibării metabolizării warfarinei pe calea CYP2C9.

Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină la pacienții în tratament cu anticoagulante de tip cumarinic sau indanedionă. Poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulant.

Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu midazolam, triazolam: În urma administrării orale de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor acestuia și a efectelor sale psihomotorii. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză de 200 mg și de midazolam în doză de 7,5 mg pe cale orală a determinat creșterea de 3,7 ori a ASC și de 2,2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză zilnică de 200 mg și de triazolam în doză de 0,25 mg pe cale orală a determinat creșterea de 4,4 ori a ASC și de 2,3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al triazolamului. Dacă este necesar tratament concomitent cu benzodiazepine la pacienții tratați cu fluconazol, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de benzodiazepine iar pacienții trebuie atent supravegheați.

Carbamazepină: Fluconazolul inhibă metabolizarea carbamazepinei, fiind observată o creștere cu 30% a concentrațiilor serice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină în funcție de valorile concentrație/effect.

Blocante ale canalelor de calciu: Anumite blocante ale canalelor de calciu (nifedipină, isradipină, amlodipină, verapamil și felodipină) sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Fluconazolul poate crește expunerea sistemică a blocantelor canalelor de calciu. Este recomandată monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse.

Celecoxib: În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (200 mg pe zi) și celecoxib (200 mg), C_{max} și ASC ale celecoxibului au crescut cu 68% și, respectiv, cu 134%. În cazul tratamentului asociat cu fluconazol, poate fi necesară doar jumătate din doza de celecoxib.

Ciclofosfamidă: Tratamentul asociat cu ciclofosfamidă și fluconazol determină creșterea bilirubinei serice și a creatininei serice. Cele două medicamente pot fi administrate concomitent dacă se acordă atenție deosebită riscului de creștere a concentrațiilor bilirubinei serice și a creatininei serice.

Fentanil: A fost raportat un caz letal, posibil datorat unei interacțiuni între fentanil și fluconazol. În plus, fluconazolul a determinat întârzierea semnificativă a eliminării fentanilului la voluntari sănătoși. Concentrații crescute de fentanil pot determina apariția deprimării respiratorii. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru eventualele simptome de deprimare respiratorie. Poate fi necesară ajustarea dozei de fentanil.

Inhibitori de HMG CoA reductază: În cazul administrării concomitente de fluconazol și inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați pe calea CYP3A4, precum atorvastatină și simvastatină sau pe calea CYP2C9, precum fluvastatină, crește riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rabdomioliză și trebuie monitorizată concentrația de creatinkinază. Tratamentul cu inhibitori de HMG CoA reductază trebuie întrerupt dacă se observă o creștere semnificativă a creatinkinazei sau dacă este diagnosticată sau se suspectează apariția miopatiei/rabdomiolizei.

Medicamente imunosupresoare (de exemplu, ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus)

Ciclosporină: Fluconazolul determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatice și a ASC ale ciclosporinei. În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol în doză de 200 mg pe zi și ciclosporină (2,7 mg/kg și zi), ASC a ciclosporinei a crescut de 1,8 ori. Această asocieră se poate utiliza dacă se reduce doza de ciclosporină în funcție de concentrația plasmatică a ciclosporinei.

Everolimus: Deși nu s-au desfășurat studii *in vivo* sau *in vitro*, fluconazolul poate crește concentrația plasmatică a everolimusului prin inhibarea CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazolul crește concentrația plasmatică a sirolimusului, probabil prin inhibarea metabolizării sirolimusului pe calea CYP3A4 și glicoproteinei P. Această asocieră se poate utiliza dacă se ajustează doza de sirolimus în funcție de raportul efect/concentrație plasmatică.

Tacrolimus: Fluconazolul poate determina creșterea cu până la 5 ori a concentrației plasmatice a tacrolimusului administrat pe cale orală deoarece inhibă metabolizarea acestuia pe calea CYP3A4 la nivel intestinal. Nu au fost observate modificări farmacocinetice semnificative în cazul administrării tacrolimusului pe cale intravenoasă. Concentrații plasmatice crescute de tacrolimus au fost asociate cu nefrotoxicitate. Se recomandă scăderea dozei orale de tacrolimus în funcție de concentrația plasmatică.

Losartan: Fluconazolul inhibă metabolizarea losartanului la metabolitul său activ (E-31 74), principalul responsabil de blocarea receptorilor angiotensinei II care apare în timpul tratamentului cu losartan. Se recomandă monitorizarea continuă a tensiunii arteriale.

Metadonă: Fluconazolul poate determina creșterea concentrației serice a metadonei. Poate fi necesară ajustarea dozei de metadonă.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene: Administrarea concomitentă de fluconazol și flurbiprofen a determinat creșterea cu 23%, respectiv cu 81% a C_{max} și ASC ale flurbiprofenului comparativ cu administrarea doar a flurbiprofenului. În mod asemănător, administrarea concomitentă de fluconazol și ibuprofen racemic (400 mg) a determinat creșterea cu 15%, respectiv cu 82% a C_{max} și ASC ale izomerului activ din punct de vedere farmacologic [S-(+)-ibuprofen] comparativ cu administrarea doar a ibuprofenului racemic.

Deși nu s-a studiat în mod specific, fluconazolul poate determina creșterea expunerii sistemice a altor AINS metabolizate pe calea CYP2C9 (de exemplu naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Este recomandată monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse și a toxicității AINS. Poate fi necesară ajustarea dozelor AINS.

Fenitoină: Fluconazolul inhibă metabolizarea hepatică a fenitoinii. Administrarea concomitentă repetată de 200 mg fluconazol și 250 mg fenitoină pe cale intravenoasă a determinat creșterea cu 75% a ASC₂₄ și cu 128% a C_{min} ale fenitoinii. În cazul administrării concomitente, pentru evitarea intoxicației cu fenitoină, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a fenitoinii.

Prednison: A fost raportat cazul unui pacient cu transplant hepatic tratat cu prednison care a dezvoltat insuficiență acută corticosuprarenaliană la întreruperea unui tratament cu fluconazol cu durată de 3 luni. Oprirea administrării fluconazolului a determinat, probabil, o creștere a activității CYP3A4 și creșterea metabolizării prednisonului. La întreruperea administrării fluconazolului, pacienții care urmează tratament de lungă durată cu fluconazol și prednison trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de insuficiență corticosuprarenaliană.

Rifabutină: Fluconazolul crește concentrația plasmatică a rifabutinei, determinând creșterea ASC a rifabutinei cu până la 80%. În cazul administrării concomitente de fluconazol și rifabutină au fost raportate cazuri de uveită. În cazul tratamentului asociat, trebuie monitorizate simptomele de apariție a toxicității rifabutinei.

Saquinavir: Fluconazolul determină creșterea cu aproximativ 50% a ASC și aproximativ 55% a C_{max} datorită inhibării metabolizării hepatice a saquinavirului pe calea CYP3A4 și inhibării glicoproteinei P. Nu s-a studiat interacțiunea cu saquinavir/ritonavir, care poate fi mai însemnată. Poate fi necesară ajustarea dozei de saquinavir.

Sulfamide antidiabetice: S-a demonstrat că fluconazolul prelungește timpul de înjumătățire plasmatică a sulfamidelor antidiabetice orale (de exemplu clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă) administrate concomitent, la voluntari sănătoși.

În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei și scăderea corespunzătoare a dozei de sulfoniluree.

Teofilină: Într-un studiu de interacțiune placebo-controlat, administrarea a 200 mg fluconazol timp de 14 zile a avut ca rezultat scăderea cu 18% a clearance-ului plasmatic mediu al teofilinei. Pacienții tratați cu doze mari de teofilină sau la care din alte motive există un risc crescut de toxicitate la teofilină, trebuie supravegheați pentru a evidenția semnele de toxicitate în timpul tratamentului concomitent cu fluconazol. Terapia trebuie modificată corespunzător, dacă aceste semne apar.

Alcaloizi din Vinca: Deși nu există studii derulate, fluconazolul poate crește concentrația plasmatică a alcaloizilor din Vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) și poate determina apariția neurotoxicității, posibil prin inhibarea CYP3A4.

Vitamina A: A fost raportat cazul unui pacient care a urmat tratament asociat cu acid all-trans retinoic (o formă acidă a vitaminei A) și fluconazol și a prezentat reacții adverse la nivelul SNC sub forma pseudotumorii cerebrale, care au dispărut după întreruperea tratamentului cu fluconazol. Această asociere se poate utiliza dar trebuie avută în vedere incidența reacțiilor adverse la nivelul SNC.

Voriconazol: (inhibitor al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4): Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală (400 mg la 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la 12 ore timp de 2,5 zile)

și a fluconazolului pe cale orală (400 mg pe zi în prima zi, urmată de 200 mg la 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși de sex masculin a determinat creșterea C_{max} și a ASC a voriconazolului cu o medie de 57% (90% ÎI: 20%, 107%), respectiv 79% (90% ÎI: 40%, 128%). Nu au fost stabilite dozele mai mici și/sau frecvența mai mică a administrării voriconazolului și fluconazolului care să elimine acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului dacă voriconazolul se administrează după fluconazol.

Zidovudină: Fluconazolul determină creșterea cu 84% a C_{max} , respectiv cu 74% a ASC ale zidovudinei, datorită unei scăderi cu aproximativ 45% a clearance-ului zidovudinei administrată pe cale orală. Tratamentul asociat cu fluconazol a determinat, de asemenea, prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică al zidovudinei cu aproximativ 128%. În cazul administrării concomitente, se recomandă monitorizarea pacienților pentru a observa din timp apariția eventualelor reacții adverse caracteristice zidovudinei. Se poate lua în considerare reducerea dozei de zidovudină.

Azitromicină: Într-un studiu deschis, randomizat, încrucișat, triplu încrucișat la 18 subiecți sănătoși s-a evaluat efectul administrării unei doze orale unice de 1200 mg azitromicină asupra farmacocineticii fluconazolului administrat pe cale orală în doză unică de 800 mg, precum și efectul fluconazolului asupra farmacocineticii azitromicinei. Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative între fluconazol și azitromicină.

Contraceptive orale: Au fost efectuate două studii de farmacocinetică, în care s-au administrat un contraceptiv oral combinat concomitent cu doze multiple de fluconazol. Nu s-au constatat efecte relevante asupra concentrațiilor ambilor hormoni în studiul cu 50 mg fluconazol, în timp ce la 200 mg/zi, ASC ale etinilestradiolului și levonorgestrelului au crescut cu 40%, și respectiv, cu 24%. În concluzie, este puțin probabil ca administrări repetate de fluconazol, în aceste doze, să aibă vreun efect asupra eficacității contraceptivelor combinate orale.

Ivacaftor: Administrarea concomitentă cu ivacaftor, un potențator al proteinei reglatoare a conductanței transmembranare din fibroza chistică (CFTR), a crescut expunerea la ivacaftor de 3 ori și la hidroximetilivacaftor (M1) de 1,9 ori. La pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A, cum sunt fluconazol și eritromicină se recomandă reducerea dozei de ivacaftor la 150 mg, o dată pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Informațiile cu privire la riscurile produsului când este utilizat în timpul sarcinii trebuie modificate pentru a fi formulate după cum urmează:

Femei aflate la vârsta fertilă

Înainte de inițierea tratamentului, pacienta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

Înainte de a rămâne gravidă, se recomandă o perioadă de eliminare a medicamentului timp de 1 săptămână (corespunzând la 5-6 timpi de înjumătățire) după administrarea unei doze unice (vezi punctul 5.2).

Pentru ciclurile de tratament mai lungi, se poate lua în considerare folosirea metodelor contraceptive, după caz, la femeile aflate la vârstă fertilă, pe parcursul perioadei de tratament și timp de 1 săptămână după administrarea ultimei doze.

Sarcina

Studiile observaționale sugerează un risc crescut de avort spontan la femeile tratate cu fluconazol în timpul primului trimestru și/sau celui de-al doilea trimestru de sarcină comparativ cu femeile care nu au fost tratate cu fluconazol sau au fost tratate cu azoli topici în aceeași perioadă.

Datele provenite de la câteva mii de femei gravide tratate cu o doză cumulativă de fluconazol ≤ 150 mg, administrată în primul trimestru de sarcină, nu indică o creștere a riscului global de malformații la făt.

Într-un studiu de cohortă observațional de amploare, expunerea la fluconazol oral în primul trimestru de sarcină a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de malformații musculoscheletice, corespunzând cu aproximativ 1 caz suplimentar la 1 000 de femei tratate cu doze cumulative ≤ 450 mg, în comparație cu femei tratate cu azoli topici și cu aproximativ 4 cazuri suplimentare la 1 000 de femei tratate cu doze cumulative de peste 450 mg. Riscul relativ ajustat a fost de 1,29 (interval de încredere 95 % între 1,05 și 1,58) pentru 150 mg fluconazol administrat oral și de 1,98 (interval de încredere 95 % între 1,23 și 3,17) pentru doze de fluconazol de peste 450 mg.

Studiile epidemiologice disponibile privind malformațiile cardiace asociate cu utilizarea fluconazolului în timpul sarcinii oferă rezultate inconsecvente. Cu toate acestea, o metaanaliză efectuată pe 5 studii observaționale la care au participat câteva mii de femei gravide expuse la fluconazol în timpul primului trimestru de sarcină constată o creștere de 1,8-2 ori a riscului de malformații cardiace în comparație cu absența utilizării fluconazolului și/sau utilizarea azolilor topici.

Rapoartele de caz descriu un model de malformații la sugarii ale căror mame au primit fluconazol în doză mare (400-800 mg/zi) în timpul sarcinii timp de 3 luni sau mai mult, în tratamentul coccidioidomicozei. Printre malformațiile observate la acești sugari se numără brahicefalia, displazia urechilor, fontanela anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală. Relația cauzală dintre utilizarea fluconazolului și aceste malformații este incertă.

Folosirea fluconazolului în doze standard și pe termen scurt în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care este obligatoriu necesar.

Folosirea fluconazolului în doze mari și/sau pe termen lung în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția infecțiilor cu potențial letal.

Alăptarea

Fluconazolul se excretă în laptele matern, atingând concentrații mai mici decât cele plasmatică. Alăptarea poate fi continuată după administrarea unei doze unice de 200 mg sau a unei doze mai mici. Alăptarea nu este recomandată după administrarea dozelor repetate sau a dozelor mari.

Fertilitatea

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea șobolanilor de sex masculin sau feminin (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele fluconazolului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie atenționați asupra faptului că în timpul tratamentului cu FLUCONAZOL BIOEEL pot să apară amețeli sau convulsii (vezi pct. 4.8) și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje, dacă aceste simptome apar.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate ($>1/10$) sunt cefalee, dureri abdominale, diaree, greață, vărsături, creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și erupții cutanate tranzitorii.

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu FLUCONAZOL BIOEEL, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Au fost raportate reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) în asociere cu tratamentul cu fluconazol (vezi pct. 4.4).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie
Tulburări psihice		Somnolență, insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	
Tulburări cardiace			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.4)	Erupție iatrogenă* (vezi pct. 4.4), urticarie (vezi pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică, (vezi pct. 4.4), sindrom StevensJohnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie Reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	
Tulburări generale și la locul de administrare		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră	

*inclusiv erupție medicamentoasă fixă

Copii și adolescenți

Tipul și incidența reacțiilor adverse și modificările rezultatelor investigațiilor de laborator înregistrate pe parcursul studiilor clinice la copii și adolescenți sunt comparabile cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Au existat raportări privind supradozajul medicamentului FLUCONAZOL BIOEEL , fiind raportate halucinații și comportament paranoid.

În caz de supradozaj, poate fi necesar tratament simptomatic (lavaj gastric și tratament de susținere a funcțiilor vitale, dacă este necesar).

Fluconazol se excretă în proporție mare pe cale urinară. Eliminarea sa este favorizată de forțarea diurezei. O ședință de hemodializă de 3 ore determină scăderea cu aproximativ 50% a concentrației plasmatice a medicamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice de uz sistemic, derivați de triazol, cod ATC: J02AC01.

Mecanism de acțiune

Fluconazolul este un antifungic triazolic. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării alfa-lanosterolului mediată de citocromul P 450 din fungi, o etapă esențială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de 14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice și poate fi responsabilă pentru activitatea antifungică a fluconazolului. S-a dovedit că fluconazolul prezintă selectivitate mai mare pentru enzimele citocromului P 450 din fungi decât pentru diversele sisteme enzimatică ale citocromului P 450 de la mamifere.

S-a demonstrat că doza zilnică de 50 mg fluconazol administrată timp de până la 28 de zile nu afectează concentrațiile plasmatice a testosteronului la bărbați sau concentrațiile steroizilor la femeile de vârstă fertilă. Administrarea de fluconazol în doze de 200 mg până la 400 mg pe zi nu prezintă niciun efect clinic semnificativ asupra concentrației de steroizi endogeni sau asupra răspunsului stimulat de ACTH la voluntari sănătoși de sex masculin. Studii de interacțiune cu antipirina arată că dozele unice sau multiple de 50 mg fluconazol nu afectează metabolizarea acesteia.

Sensibilitatea in vitro

In vitro, fluconazolul prezintă activitate antifungică împotriva speciilor cele mai frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă sensibilitate redusă la fluconazol, în timp ce *C. krusei* și *C. auris* sunt rezistente la fluconazol. Fluconazolul exercită, de asemenea, activitate *in vitro* și împotriva *Cryptococcus neoformans* și *Cryptococcus gattii*, precum și împotriva levurilor endemice *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* și *Paracoccidioides brasiliensis*.

Au existat raportări de superinfecție cu specii de *Candida* altele decât *C. albicans*, care adesea au în mod inerent sensibilitate redusă (*C. glabrata*) sau rezistență la fluconazol (de exemplu, *C. krusei*, *C. auris*). Asemenea infecții pot necesita tratament antifungic alternativ.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Studiile efectuate la animale demonstrează o corelație între valorile CMI și eficacitate în cazul micozelor experimentale cauzate de *Candida* spp. Studiile clinice efectuate arată că există o relație aproape liniară 1:1 între ASC și doza de fluconazol. Există, de asemenea, o relație directă, deși imperfectă între ASC sau doză și succesul terapeutic în cazul candidozelor orale și într-o măsură mai mică în cazul candidemiei. În mod asemănător, vindecarea este mai puțin probabilă în cazul infecțiilor cauzate de tulpini cu o CMI pentru fluconazol mai mare.

Mecanisme de rezistență

Candida spp. a dezvoltat o serie de mecanisme de rezistență la medicamentele antifungice azolice. Tulpinile fungice care au dezvoltat unul sau mai multe dintre aceste mecanisme de rezistență prezintă de obicei concentrații minime inhibitorii (CMI) mari pentru fluconazol, având impact negativ asupra eficacității in vivo și clinice.

Au fost raportate cazuri de suprainfecții cu specii de *Candida*, altele decât *C. albicans*, adesea rezistente natural la fluconazol (de exemplu: *Candida krusei*). Aceste cazuri pot necesita variante alternative de terapie antifungică.

Valori prag (conform EUCAST)

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) a sensibilității in vitro și a răspunsului clinic, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing - Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene - Subcomitetul pentru Testarea Sensibilității Antifungice) a determinat valorile prag ale fluconazolului pentru speciile de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-versiunea 2). Acestea au fost împărțite în valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii, și valori prag legate de specie, pentru speciile care produc cel mai frecvent infecții la om. Aceste valori prag sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Medicamentul antimicotic	Valori prag legate de specie (S≤/R>)					Valori critice fără legătură cu specia ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensibil, R = Rezistent

A = Valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii. Se utilizează doar pentru speciile care nu prezintă valori prag specifice.

-- = Testarea sensibilității nu este recomandată deoarece speciile nu sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

IE = Nu există dovezi suficiente că speciile în discuție sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale fluconazolului sunt similare în cazul administrării orale și a celei intravenoase.

Absorbție

După administrarea orală, fluconazolul este bine absorbit și concentrațiile plasmatice (biodisponibilitatea sistemică) sunt de peste 90% din concentrațiile obținute prin administrare intravenoasă. Absorbția orală nu este afectată de ingestia concomitentă de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime în condiții de repaus alimentar apar între 0,5 și 1,5 ore de la administrare. Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza administrată. 90% din concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru sunt obținute după 4-5 zile de administrare a unei dozei unice zilnice.

Administrarea unei doze de încărcare (în prima zi), dublă față de doza zilnică, permite obținerea unei concentrații plasmatice de 90% din concentrația de echilibru începând din ziua a 2-a.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este aproximativ acela al apei totale din organism. Procentul de legare de proteinele plasmatice este scăzut (11-12%).

Fluconazolul se distribuie bine în toate lichidele organismului studiate. Concentrațiile de fluconazol în salivă și spută sunt similare cu cele plasmatice. La pacienții cu meningite fungice, concentrația fluconazolului în LCR este aproximativ 80% din concentrația plasmatică.

La nivel cutanat, în stratul cornos, derm, epiderm și glandele sudoripare se obțin concentrații crescute de fluconazol, superioare concentrațiilor plasmatice. Fluconazolul se acumulează în stratul cornos. La o doză de 50 mg o dată pe zi, concentrația de fluconazol după 12 zile a fost de 73 μg/g, iar la 7 zile de la întreruperea tratamentului concentrația era încă 5,8 μg/g. La doza de 150 mg o dată pe săptămână, concentrația de fluconazol în stratul cornos în ziua a 7-a a fost de 23,4 μg/g, iar la 7 zile de la a doua doză era încă 7,1 μg/g.

Concentrația de fluconazol în unghii, după 4 luni de administrare a 150 mg o dată pe săptămână, a fost 4,05 μg/g în unghiile sănătoase și de 1,8 μg/g în unghiile afectate; fluconazolul era încă măsurabil în unghii la 6 luni după încetarea tratamentului.

Metabolizare

Fluconazolul este metabolizat în proporție mică. Numai 11% dintr-o doză marcată radioactiv se elimină în urină sub formă de metaboliți. Fluconazolul este un inhibitor selectiv al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Fluconazolul este un inhibitor și al izoenzimei CYP2C19.

Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de ore. Calea principală de excreție este cea renală, aproximativ 80% din doza administrată eliminându-se în urină sub formă nemodificată. Clearance-ul fluconazolului este proporțional cu cel al creatininei. Nu există dovezi despre existența metaboliților circulanți.

Timpul lung de înjumătățire plasmatică reprezintă baza rațională pentru administrarea unei doze unice în cazul candidozei vaginale și a unei singure doze pe zi sau săptămână în celelalte indicații.

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 20 ml/min) timpul de înjumătățire crește de la 30 de ore la 98 de ore. Prin urmare este necesară ajustarea dozei. Fluconazolul este eliminat prin hemodializă și într-o măsură mai mică prin dializă peritoneală. O ședință de hemodializă de 3 ore scade concentrația plasmatică cu aproximativ 50%.

Proprietăți farmacocinetice la copii

Datele de farmacocinetică au fost evaluate la 113 pacienți copii și adolescenți în 5 studii clinice; 2 studii cu doză unică, 2 studii cu doze repetate și un studiu la nou-născuți prematuri. Datele unuia dintre studii nu au putut fi interpretate datorită unei modificări în cadrul formulării pe o parte din durata studiului. Date suplimentare au fost disponibile datorită unui studiu cu medicament furnizat gratuit.

După administrarea fluconazolului în doză de 2-8 mg/kg la copii cu vârste cuprinse între 9 luni și 15 ani, pentru fiecare 1 mg/kg unitate de doză s-a obținut ASC de aproximativ 38 μg·h/ml. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al fluconazolului a variat între 15 și 18 ore, iar volumul de distribuție a fost de aproximativ 880 ml/kg după doze repetate. După o doză unică, s-a constatat un timp de înjumătățire plasmatică al fluconazolului mai lung, de aproximativ 24 ore. Acesta este comparabil cu timpul de înjumătățire plasmatică al fluconazolului după administrarea unei doze unice de 3 mg/kg i.v. la copii cu vârsta între 11 zile și 11 luni. Volumul de distribuție la această grupă de vârstă a fost de aproximativ 950 ml/kg.

Experiența cu fluconazol la nou-născuți este limitată la unele studii privind farmacocinetica la nou-născuți prematuri. Vârsta medie la administrarea primei doze a fost de 24 ore (limite 9-36 ore), iar greutatea medie la naștere a fost de 0,9 kg (limite 0,75-1,10 kg) la 12 nou-născuți prematuri cu o durată

a gestației de aproximativ 28 săptămâni. Șapte pacienți au parcurs protocolul până la final; au fost administrate un număr maxim de 5 perfuzii intravenoase cu fluconazol în doză de 6 mg/kg, la intervale de 72 ore. Tipul mediu de înjumătățire plasmatică (ore) a fost de 74 (limite 44-185) în ziua 1, valoare care a scăzut în timp până la o medie de 53 (limite 30-131) în ziua a 7-a și respectiv 47 (limite 27-68) în ziua a 13-a. Aria de sub curbă ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) a fost 271 (limite 173-385) în ziua 1 și a crescut până la o valoare medie de 490 (limite 292-734) în ziua a 7-a, apoi a scăzut până la o valoare medie de 360 (167-566) în ziua a 13-a. Volumul de distribuție (ml/kg) a fost 1183 (limite 1070-1470) în ziua 1 și a crescut în timp până la o valoare medie de 1184 (limite 510-2130) în ziua a 7-a și 1328 (limite 1040-1680) în ziua a 13-a.

Date farmacocinetice la vârstnici

Într-un studiu privind proprietățile farmacocinetice efectuat la 22 de persoane cu vârstă de 65 de ani sau peste s-a administrat fluconazol pe cale orală în doză unică de 50 mg. Zece dintre acești pacienți au urmat tratament concomitent cu diuretice. C_{max} a fost de $1,54 \mu\text{g}/\text{ml}$ și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ și valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 46,2 ore. Aceste valori ale parametrilor farmacocinetici sunt mai mari decât valorile similare raportate pentru voluntarii tineri sănătoși de sex masculin. Administrarea concomitentă a diureticelor nu a modificat semnificativ ASC sau C_{max} . În plus, clearance-ul creatininei ($74 \text{ ml}/\text{min}$), procentul de medicament care se regăsește în formă nemodificată în urină (0-24 ore, 22%) și estimările clearance-ul renal al fluconazolului ($0,124 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$) la persoanele vârstnice au fost în general mai mici decât cele pentru voluntarii tineri. Astfel, modificarea farmacocineticii fluconazolului la pacienții vârstnici pare să fie corelată cu funcția renală redusă caracteristică acestei grupe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele din studiile non-clinice s-au observat doar la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea la om și nu prezintă relevanță pentru utilizarea clinică.

Carcinogenitatea

S-a dovedit că fluconazolul nu prezintă potențial carcinogen la șoarece și șobolan, după administrare orală, timp de 24 de luni în doze de 2,5, 5 sau $10 \text{ mg}/\text{kg}$ și zi (aproximativ de 2-7 ori doza recomandată la om). Șobolanii masculi tratați cu 5 și $10 \text{ mg}/\text{kg}$ și zi au prezentat o incidență crescută a adenomului hepatocelular.

Mutageneză

Fluconazolul, cu sau fără activare metabolică, a prezentat rezultate negative în testele de mutagenitate cu 4 tulpini de *Salmonella typhimurium* și în testul limfomului L5178Y la șoarece. Studii de citogeneză *in vivo* (celule de măduvă hematogenă de șoarece, în urma administrării orale de fluconazol) și *in vitro* (limfocite umane expuse la fluconazol $1000 \mu\text{g}/\text{ml}$) nu au evidențiat mutații cromozomiale.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan după administrare orală în doze zilnice de 5, 10 sau $20 \text{ mg}/\text{kg}$ sau parenterală în doze de 5, 25 sau $75 \text{ mg}/\text{kg}$.

Nu au existat efecte fetale la doze de 5 sau $10 \text{ mg}/\text{kg}$; la doze de $25 \text{ mg}/\text{kg}$, $50 \text{ mg}/\text{kg}$ și mai mari s-au observat creșterea numărului de cazuri cu variante anatomice fetale (coaste supranumerare, dilatarea pelvisului renal), precum și întârzieri în osificare. La doze cuprinse între $80 \text{ mg}/\text{kg}$ și $320 \text{ mg}/\text{kg}$ a crescut letalitatea embrionară la șobolan și anomaliile fetale au inclus coaste ondulate, palatoschizis și osificare cranio-facială anormală.

La administrarea pe cale orală în doze de $20 \text{ mg}/\text{kg}$, debutul travaliului a fost ușor întârziat iar la administrarea intravenoasă în doze de $20 \text{ mg}/\text{kg}$ și $40 \text{ mg}/\text{kg}$ s-au observat, la câteva femele, distocie și prelungirea travaliului. La aceste doze, tulburările la naștere s-au manifestat printr-o ușoară creștere a numărului de pui născuți morți și printr-o scădere a supraviețuirii nou-născuților. Efectele asupra nașterii la șobolani sunt în concordanță cu proprietatea de scădere a estrogenilor specifică în funcție de specie, indusă de administrarea fluconazolului în doze mari. Asemenea modificări hormonale nu au fost observate la femeile tratate cu fluconazol (vezi pct. 5.1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Talc

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei:

Cap

Dioxid de titan (E 171)

Eritrozină (E 127)

Albastru Brilliant FCF (E 133)

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de propil (E 216)

Gelatină

Corp

Dioxid de titan (E 171)

Ponceau 4R (E 124)

Galben Sunset (E 110)

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de propil (E 216)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al care conține o capsulă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOEEL MANUFACTURING S.R.L.

Str. Bega nr. 5D, Târgu Mureș, jud. Mureș, România

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13166/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.