

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fluconazol Kabi 2 mg/ml soluție perfuzabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare 50 ml soluție perfuzabilă conțin fluconazol 100 mg.

Fiecare 100 ml soluție perfuzabilă conțin fluconazol 200 mg.

Fiecare 200 ml soluție perfuzabilă conțin fluconazol 400 mg.

Fiecare ml conține fluconazol 2 mg.

**Excipient(ti) cu efect cunoscut:**

Fiecare ml conține clorură de sodiu 9 mg (echivalent cu 0,154 mmoli de sodiu) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile, cu pH cuprins între 4,0 și 8,0 și osmolalitate de aproximativ 308 mOsmol/kg.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Fluconazol Kabi este indicat în tratamentul următoarelor infecții fungice (vezi pct. 5.1).

**Fluconazol Kabi este indicat la adulți pentru tratamentul:**

- Meningitei criptococice (vezi pct. 4.4).
- Coccidioidomicozei (vezi pct. 4.4).
- Candidozei invazive.
- Candidozei mucoaselor, inclusiv candidozei orofaringiene, candidozei esofagiene, candiduriei și candidozei cronice cutaneomucoase.
- Candidozei cronice orale atrofice (stomatită determinată de proteze dentare) dacă igiena dentară sau tratamentul local sunt insuficiente.

**Fluconazol Kabi este indicat la adulți pentru profilaxia:**

- Recidivelor meningitei criptococice la pacienții cu risc crescut de recidivă.
- Recidivelor candidozei orofaringiene sau esofagiene la pacienții infectați cu HIV, care prezintă risc crescut de recădere.
- 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 Kabi este indicat la nou-născuți la termen, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani:

Fluconazol Kabi este utilizat în tratamentul candidozei mucoaselor (orofaringiană, esofagiană), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienții imunodeprimați. Fluconazol Kabi 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 trebuie stabilită în funcție de natura și severitatea infecției fungice. Tratamentul infecțiilor care necesită administrarea unor doze repetate trebuie continuat până în momentul în care parametrii clinici sau rezultatele investigațiilor de laborator demonstrează faptul că infecția fungică activă a fost oprită. O perioadă de tratament insuficientă poate duce la recurența infecției active.

##### Adulți:

<b>Indicații terapeutice</b>		<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>
<b>Criptocoză</b>	- Tratamentul meningitei criptococice	Doza de încărcare: 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 200 mg - 400 mg o singură dată pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni. În infecțiile grave, doza zilnică poate fi crescută la 800 mg.
	- Tratament de întreținere pentru prevenirea recăderilor în meningita criptococică la pacienții care prezintă risc crescut de recădere.	200 mg o singură dată pe zi	Nelimitată, la o doză de 200 mg pe zi
<b>Coccidioidomicoză</b>		200 mg - 400 mg o singură dată pe zi	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 afecțiuni meningiene.
<b>Candidoză invazivă</b>		Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 400 mg o singură dată pe zi	În general, durata recomandată pentru tratamentul candidemiei este de 2 săptămâni după primul rezultat negativ al culturilor de sânge și după dispariția semnelor și simptomelor de candidemie.

<b>Indicații terapeutice</b>	<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>	
<b>Tratamentul candidozelor mucoaselor</b>	- Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare: 200 mg până la 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg o singură dată pe zi	7 până la 21 de zile (până la remisiunea candidozei orofaringiene). Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză esofagiană	Doza de încărcare: 200 mg până la 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg o singură dată pe zi	14 până la 30 zile (până la remisiunea candidozei esofagiene). Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidurie	200 mg - 400 mg o singură dată 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 o singură dată pe zi	14 zile
	- Candidoză cronică cutaneomucoasă	50 mg - 100 mg o singură dată pe zi	Până la 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.
<b>Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții infectați cu HIV, care prezintă risc crescut de recădere</b>	- Candidoză orofaringiană	100 mg - 200 mg o singură dată pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
	- Candidoză esofagiană	100 mg - 200 mg o singură dată pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
<b>Profilaxia infecțiilor cu Candida</b>		200 mg - 400 mg o singură dată pe zi	Tratamentul trebuie început cu 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 <sup>3</sup> .

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Dozele trebuie ajustate după funcția renală (vezi pct. "Pacienți cu insuficiență renală")

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Fluconazol Kabi este excretat în urină predominant sub formă de substanță activă nemodificată. Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul tratamentului cu doză unică. La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv copii și adolescenți) cărora li se administrează doze repetate de fluconazol, trebuie administrată o doză inițială de 50 mg până la 400 mg, în funcție de doza zilnică recomandată conform indicațiilor terapeutice. După această doză inițială de încărcare, dozele zilnice (conform indicațiilor terapeutice), vor urma indicațiile din tabel:

<b>Clearance-ul creatininei (ml/min)</b>	<b>Procentul din doza recomandată</b>
>50	100%
≤50 (pacienți care nu efectuează hemodializă)	50%
Pacienți care efectuează hemodializă	100% după fiecare ședință de hemodializă

În cazul pacienților care efectuează hemodializă, se administrează 100% din doza recomandată după fiecare ședință de hemodializă; 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 pacienților cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

### Copii și adolescenți:

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

Ca și în cazul altor infecții asemănătoare la adulți, durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic și micologic. Fluconazol Kabi se administrează sub formă de doză unică, o dată pe zi.

Pentru copiii și adolescenții cu afecțiuni renale, a se vedea dozele recomandate la pct. "Pacienți cu insuficiență renală". Farmacocinetica fluconazolului nu a fost studiată la copiii și adolescenții cu insuficiență renală (pentru "Nou-născuți la termen" care, frecvent, prezintă imaturitate renală primară, a se vedea mai jos).

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

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doze</b>	<b>Recomandări</b>
- Candidoza mucoaselor	Doza inițială: 6 mg/kg Doza ulterioară: 3 mg/kg o singură dată 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 o singură dată pe zi	În funcție de severitatea afecțiunii
- Tratament de întreținere pentru prevenirea recidivelor meningitei criptococice, la copiii care prezintă risc crescut de recădere	Doza: 6 mg/kg o singură dată pe zi	În funcție de severitatea afecțiunii

- Profilaxia infecțiilor cu <i>Candida</i> la pacienții imunodeprimați	Doza: 3-12 mg/kg o singură dată pe zi	În funcție de gradul și durata neutropeniei induse (a se vedea dozele recomandate pentru adulți)
--	---------------------------------------	--

*Adolescenți (cu vârsta 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. Dozele de 100, 200 și 400 mg la adulți corespund unor doze de 3, 6 și 12 mg/kg la copii, determinând o expunere sistemică comparabilă.

*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-născuții la termen (vezi pct. 5.2).

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

#### Mod de administrare

Fluconazolul 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.

Perfuzia intravenoasă trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 10 ml/minut. Fluconazol Kabi este formulat în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fiecare 200 mg fluconazol (flacon a 100 ml) conținând câte 15 mmoli Na<sup>+</sup> și 15 mmoli Cl<sup>-</sup>. Deoarece Fluconazol Kabi este disponibil sub formă de soluție diluată de clorură de sodiu, la pacienții cu restricție de sodiu sau lichide trebuie luat în considerare acest fapt, atunci când se stabilește viteza de administrare a soluției.

Pentru instrucțiuni cu privire la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la compuși azolici înrudiți.

Este contraindicată administrarea concomitentă de terfenadină pacienților care urmează tratament cu Fluconazol Kabi utilizat în doze repetate de 400 mg pe zi sau mai mari, pe baza unui studiu de interacțiuni medicamentoase în care s-au administrat doze repetate.

Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente despre care se știe că determină prelungirea intervalului QT și sunt metabolizate pe calea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450, cum sunt cisapridă, astemizol, pimozidă, chinidină și eritromicină, pacienților 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 a nu fi superior griseofulvinei, iar rata globală de succes a fost mai mică de 20%. Prin urmare, Fluconazol Kabi nu trebuie utilizat pentru tratamentul *tinea capitis*.

#### Criptococoză

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.

#### 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*.

#### Micoze endemice profunde

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

#### Aparatul renal

Fluconazol Kabi trebuie administrat cu precauție pacienților cu disfuncție renală (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență corticosuprarenală

Este cunoscut faptul că ketoconazolul determină insuficiență corticosuprarenală iar acest lucru, deși rar observat, se poate aplica, de asemenea, fluconazolului.

Insuficiența corticosuprarenală asociată tratamentului concomitent cu prednison este descrisă la pct. 4.5 "Efectul fluconazolului asupra altor medicamente".

#### Sistemul hepatobiliar

Fluconazol Kabi trebuie administrat cu precauție pacienților cu disfuncție hepatică.

Fluconazol Kabi a fost asociat cu cazuri rare de toxicitate hepatică severă, uneori letală, în special la pacienți cu afecțiuni preexistente grave. În 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 afecției hepatice grave (astenie severă, anorexie, greață persistentă, vărsături și icter). Tratamentul cu fluconazol trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie să se adreseze medicului.

#### Aparatul cardiovascular

Unii derivați azolici, inclusiv fluconazol, au fost asociați cu prelungirea intervalului QT, pe electrocardiogramă. Fluconazol determină prelungirea intervalului QT prin inhibarea curentului Canalului de Potasiu Rectificator ( $K_{ir}$ ). Prelungirea intervalului QT determinată de alte medicamente (cum ar fi amiodarona) poate fi crescută prin inhibarea izoenzimei 3A4 a citocromului P450 (CYP). În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și *torsada vârfurilor* la pacienți cărora li s-a administrat fluconazol. Aceste raportări au inclus pacienți cu afecțiuni grave, cu factori multipli de risc, precum afecțiuni cardiace organice, dezechilibre electrolitice și tratament concomitent cu potențial iatrogen. Pacienții cu hipopotasemie și insuficiență cardiacă avansată prezintă un risc crescut de apariție al aritmiei ventriculare grave și al *torsadei vârfurilor*.

Fluconazol Kabi trebuie administrat cu precauție pacienților cu afecțiuni cu potențial pro-aritmic. Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### Halofantrină

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

#### Reacții adverse cutanate

Pacienții au dezvoltat rar reacții cutanate exfoliative, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, în timpul tratamentului cu fluconazol. Pacienții cu SIDA prezintă o tendință mai crescută de a dezvolta reacții cutanate severe la mai multe medicamente. Dacă apare o erupție cutanată tranzitorie, considerată a fi în legătură cu tratamentul cu fluconazol, la un pacient tratat pentru o infecție fungică superficială, tratamentul trebuie oprit. Dacă pacienții cu infecții fungice invazive sau infecții sistemice dezvoltă erupție cutanată tranzitorie, aceștia trebuie monitorizați strict iar tratamentul cu fluconazol trebuie întrerupt dacă apar leziuni cutanate *buloase* sau *eritem* polimorf.

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 moderat al CYP2C9 și al CYP3A4. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al CYP2C19. Pacienții tratați cu Fluconazol Kabi, care sunt tratați concomitent și cu medicamente cu indice terapeutic îngust, metabolizate prin intermediul CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4, trebuie monitorizați (vezi pct. 4.5).

#### Terfenadină

În cazul administrării concomitente de fluconazol în doze mai mici de 400 mg pe zi și terfenadină pacienții necesită monitorizare strictă (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu 177/354/708 mg pe 50/100/200 ml, echivalent cu 8,85/17,7/35,4 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Administrarea concomitentă a următoarelor 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 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 efectuat studii de interacțiune ca urmare a apariției unor aritmii cardiace grave, consecutive prelungirii intervalului QTc la pacienții tratați 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 administrarea concomitentă de fluconazol, în doze de 400 mg pe zi sau mai mari (vezi pct. 4.3), cu terfenadină. Administrarea concomitentă a fluconazolului în doze zilnice mai mici de 400 mg și a terfenadinei 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 etiologie cardiacă. Administrarea concomitentă de fluconazol și eritromicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Administrarea concomitentă a următoarelor medicamente nu este recomandată

**Halofantrină:** Fluconazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a halofantrinei, pe baza 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 etiologie cardiacă. Tratamentul concomitent trebuie evitat (vezi pct. 4.4).

#### Administrarea concomitentă a următoarelor medicamente necesită prudență

**Amiodaronă:** Administrarea concomitentă de fluconazol și amiodaronă poate determina prelungirea intervalului QT. Trebuie să se acorde prudență dacă este necesară administrarea concomitentă de fluconazol și amiodaronă, mai ales în cazul unor doze mari de fluconazol (800 mg).

#### Administrarea concomitentă a următoarelor 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 trebuie luată în considerare o creștere a dozei de fluconazol.

Studiile 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, utilizarea concomitentă de doze repetate de hidroclorotiazidă la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat fluconazol, a dus la creșterea concentrației plasmatice a fluconazolului cu 40%. Un efect cu această amploare nu ar trebui să necesite modificarea dozelor de fluconazol la pacienții tratați concomitent cu diuretice.

##### Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor moderat al izoenzimelor 2C9 și 3A4 ale citocromului P450 (CYP). Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic 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 acestor utilizări concomitente, iar pacienții



trebuie monitorizați atent. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol, din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al acestuia (vezi pct. 4.3).

**Alfentanil:** În timpul utilizării concomitente de fluconazol (400 mg) cu alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 µg/kg) la voluntari sănătoși, ASC<sub>10</sub> a alfentanilului a crescut de 2 ori, probabil din cauza inhibării 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-aminotriptilinei la începutul tratamentului concomitent și, apoi, după o săptămână. Doza de amitriptilină/nortriptilină trebuie ajustată, dacă este necesar.

**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 cărora li s-a administrat fluconazol concomitent cu warfarină. 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 indandionă, concomitent cu fluconazol. 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 a 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 a triazolamului. Au fost observate efecte potențate și prelungite ale triazolamului în tratamentul concomitent cu fluconazol. 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 plasmatice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină în funcție de valorile concentrație/efect.

**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 la blocantele canalelor de calciu. Este recomandată monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse.

**Celecoxib:** În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (200 mg zilnic) și celecoxib (200 mg), C<sub>max</sub> și ASC ale celecoxibului au crescut cu 68%, respectiv 134%. În cazul tratamentului concomitent cu fluconazol poate fi necesară doar jumătate din doza de celecoxib.

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

**Fentanil:** A fost raportat un caz letal de intoxicare cu fentanil, determinat posibil de o interacțiune între fentanil și fluconazol. În plus, fluconazolul a determinat întârzierea semnificativă a eliminării fentanilului la voluntari sănătoși. Concentrații plasmatiche crescute de fentanil pot determina apariția deprimării respiratorii. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru potențialul risc 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 rabdmiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rabdmioliză și trebuie monitorizată concentrația de creatinkinaza. 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/rabdmiolizei.

**Ibrutinib:** Inhibitorii moderați de CYP3A4, precum fluconazol, cresc concentrația plasmatică a ibrutinibului și riscul de apariție a toxicității. Dacă această asocieră nu poate fi evitată, doza de ibrutinib trebuie redusă la 280 mg, o dată pe zi (două capsule), pe durata utilizării inhibitorului și trebuie asigurată monitorizarea clinică atentă.

**Ivacaftor:** Administrarea concomitentă de ivacaftor, un potențator al reglatorului conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), a dus la creșterea de 3 ori a expunerii la acesta și la creșterea de 1,9 ori a expunerii la hidroximetil-ivacaftor (MI). Scăderea dozei de ivacaftor până la 150 mg o singură dată pe zi este recomandată la pacienții care utilizează concomitent inhibitori moderați ai grupului de izoenzime CYP3A, așa cum sunt fluconazolul și eritromicina.

**Olaparib:** Inhibitorii moderați de CYP3A4, precum fluconazol, cresc concentrația plasmatică a olaparibului; administrarea concomitentă nu este recomandată. În cazul în care această administrare concomitentă nu poate fi evitată, doza de olaparib trebuie limitată la 200 mg de două ori pe zi.

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

**Ciclosporină:** Fluconazolul determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatiche 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 administrare concomitentă 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 administrare concomitentă 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 plasmatiche 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 plasmatiche crescute de tacrolimus au fost asociate cu nefrotoxicitate. Se recomandă scăderea dozei administrate oral de tacrolimus, în funcție de concentrația plasmatică.

**Losartan:** Fluconazolul inhibă metabolizarea losartanului la metabolitul său activ (E-3174), care este responsabil pentru cea mai mare parte a acțiunii de antagonizare la nivelul receptorilor angiotensinei II, care apare în timpul tratamentului cu losartan. Se recomandă monitorizarea continuă a tensiunii arteriale.

**Metadonă:** Fluconazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice 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 la alte 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 de 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  $ASC_{24}$  și cu 128% a  $C_{min}$  ale fenitoinii. În cazul administrării concomitente, pentru evitarea intoxicației cu fenitoină, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a acesteia.

**Prednison:** A fost raportat cazul unui pacient cu transplant hepatic tratat cu prednison care a dezvoltat insuficiență acută corticosuprarenală 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 corticosuprarenală.

**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  $C_{max}$  pe baza 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.

**Derivați de sulfoniluree:** S-a demonstrat că fluconazolul prelungește timpul de înjumătățire plasmatică al sulfonilureicelor 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 de fluconazol 200 mg 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. Tratamentul trebuie modificat corespunzător, dacă apar semne de toxicitate.

**Tofacitinib:** Expunerea la tofacitinib este crescută atunci când tofacitinibul este administrat concomitent cu medicamente care au ca rezultat atât inhibarea moderată a CYP3A4, cât și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol). Prin urmare, se recomandă reducerea dozei de tofacitinib la 5 mg o dată pe zi când este combinat cu aceste medicamente.

**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 hipertensiunii intracraniene idiopatice, care au dispărut după întreruperea tratamentului cu fluconazol. Această administrare concomitentă 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 interval de 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la interval de 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 interval de 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși de sex masculin a determinat creșterea  $C_{max}$  și ASC; a voriconazolului cu o medie de 57% (ÎI 90%: 20%, 107%), respectiv 79% (ÎI 90%: 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, din cauza unei scăderi cu aproximativ 45% a clearance-ului zidovudinei administrată pe cale orală. Tratamentul concomitent 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, 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 azitromicină. 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 repetate de fluconazol. Nu s-au constatat efecte relevante asupra concentrațiilor ambilor hormoni în studiul efectuat cu doza de 50 mg fluconazol, în timp ce la doze de 200 mg/zi, ASC ale etinilestradiolului și levonorgestrelului au crescut cu 40%, și respectiv, cu 24%. În concluzie, este puțin probabil ca administrările repetate de fluconazol, în aceste doze, să aibă vreun efect asupra eficacității contraceptivelor combinate orale.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Un studiu observațional a sugerat existența unui risc crescut de avort spontan la femeile tratate cu fluconazol în timpul primului trimestru de sarcină.

Au fost raportate malformații congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazie a urechii, fontanelă anterioară gigantică, curbare a femurului și sinostoza radiohumerală) la sugari ale căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400 – 800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste malformații și tratamentul cu fluconazol este neclară.

Datele de la câteva mii de femei gravide tratate cu o doză cumulativă de  $\leq 150$  mg fluconazol, administrată în primul trimestru, nu demonstrează o creștere a riscului global al malformațiilor la făt. Într-un studiu observațional de cohortă de mari dimensiuni, expunerea la fluconazol oral în primul trimestru a fost asociată cu un risc ușor crescut al malformațiilor musculo-scheletice, care corespunde la aproximativ 1 caz suplimentar la 1000 de femei tratate cu doze cumulative  $\leq 450$  mg, comparativ cu femeile tratate topic cu azoli, și cu aproximativ 4 cazuri suplimentare la 1000 de femei tratate cu doze cumulative de peste 450 mg. Riscul relativ ajustat a fost de 1,29 (ÎI 95% 1,05 până la 1,58) pentru fluconazol oral 150 mg și 1,98 (ÎI 95% 1,23 până la 3,17) pentru doze de fluconazol de peste 450 mg.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu fluconazol în doze standard și pe termen scurt în timpul sarcinii trebuie evitat, cu excepția situațiilor în care este absolut necesar.

Administrarea 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 asemănătoare celor plasmatică (vezi pct. 5.2). Alăptarea poate fi continuată după administrarea unei doze unice de fluconazol de 150 mg. Alăptarea nu este recomandată după administrarea de doze repetate sau după utilizarea unor doze mari de fluconazol. Dezvoltarea copilului și beneficiile asupra sănătății pe care le oferă alăptarea trebuie luate în considerare împreună cu nevoia clinică a mamei privind administrare de Fluconazol Kabi și orice reacție adversă potențială asupra copilului alăptat cauzată de Fluconazol Kabi sau de afecțiunea maternă preexistentă.

#### 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 Fluconazol Kabi asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați asupra faptului că în timpul tratamentului cu Fluconazol Kabi pot să apară amețeli sau convulsii (vezi pct. 4.8) și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje, dacă apar oricare dintre aceste simptome.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ) sunt cefalee, dureri abdominale, diaree, greață, vărsături, creșterea a 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 Kabi, 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).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Anafilaxie	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scădere a apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokaliemie	
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij		

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări cardiace</b>			<i>Torsada vârfulor</i> (a se vedea pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (a se vedea pct. 4.4)	
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, xerostomie		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creștere a valorilor serice ale alanil aminotransferazei (a se vedea pct. 4.4), creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (a se vedea pct. 4.4), creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline (a se vedea pct. 4.4)	Colestază (a se vedea pct. 4.4), icter (a se vedea pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (a se vedea pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (a se vedea pct. 4.4), necroză hepatocelulară (a se vedea pct. 4.4), hepatită (a se vedea pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (a se vedea pct. 4.4)	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Eruptions cutanate tranzitorii (a se vedea pct. 4.4)	Erupție indusă de medicament* (a se vedea pct. 4.4), urticarie (a se vedea pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică (a se vedea pct. 4.4), sindrom Stevens-Johnson (a se vedea pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (a se vedea pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Mialgie		
<b>Tulburări generale și la locul de administrare</b>		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră		

\* inclusiv Erupție medicamentoasă fixă

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

#### 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  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9 Supradozaj

Au existat raportări privind supradozajul cu Fluconazol Kabi. Au fost raportate concomitent halucinații și comportament paranoid.

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

Fluconazolul este excretat în proporție mare pe cale urinară; diureza forțată crește probabil rata de eliminare. O ședință de hemodializă de 3 ore scade concentrația plasmatică cu aproximativ 50%.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivați de triazol, codul ATC: J02AC01.

##### Mecanism de acțiune

Fluconazolul este un medicament antifungic triazolic. Modul său principal de acțiune este reprezentat de inhibarea 14-demetilării alfa-lanosterolului mediată de citocromul P450 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 P450 decât pentru diversele sisteme enzimatică ale citocromului P450 de la mamifere.

S-a demonstrat că doza zilnică de 50 mg fluconazol administrată timp de până la 28 de zile nu afectează concentrațiile plasmatică ale 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 repetate 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*.

##### Efecte farmacodinamice

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.

##### Mecanism(e) 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 existat raportări de suprainfecție 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.

#### Valori critice (conform EUCAST)

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) a sensibilității *in vitro* și a răspunsului clinic, EUCAST-AFST (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 (valabil din 2015-11-16)-versiunea 8.0). Acestea au fost împărțite în valori prag fără legatură 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>[mg/l])						Valori prag fără legătură cu specia <sup>A</sup> (S≤/R>[mg/l])
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	
Fluconazol	2/4	0,002/32	--	2/4	2/4	IE	2/4

S = Sensibil, R = Rezistent

A = Valori prag fără legatură 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. Valorile epidemiologice limită (ECOFFs) pentru aceste specii sunt, în general, mai mari decât pentru *C. albicans*.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale fluconazolului sunt similare după administrare intravenoasă sau administrare orală.

#### Absorbție

După administrare orală, fluconazolul este bine absorbit și concentrațiile plasmatice (și 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 la starea de echilibru sunt obținute după 4-5 zile de administrare a unei doze 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. Legarea de proteinele plasmatice se face în procent mic (11% -12%).

Fluconazolul se distribuie bine în toate lichidele organismului studiate. Concentrațiile de fluconazol în salivă și spută sunt comparabile cu concentrațiile plasmatice. La pacienții cu meningită fungică, concentrațiile de fluconazol în lichidul cefalorahidian (LCR) reprezintă aproximativ 80% din concentrațiile plasmatice corespunzătoare.



La nivel cutanat, în stratul cornos, epiderm-derm și în glandele sudoripare, se ating concentrații de fluconazol mai mari decât cele plasmatică. Fluconazolul se acumulează la nivelul stratului 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 la nivelul stratului 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 de 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 moderat al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (vezi pct. 4.5). De asemenea, fluconazolul este un inhibitor puternic 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 de fluconazol cu aproximativ 50%.

#### Farmacocinetica în timpul alăptării

Un studiu privind farmacocinetica, desfășurat cu zece femei aflate în perioada de lactație care au oprit temporar sau permanent alăptarea sugarilor lor, a evaluat concentrațiile plasmatică și în laptele matern ale fluconazolului pentru o perioadă de 48 de ore, după administrarea unei doze de 150 mg de fluconazol. Fluconazolul a fost detectat în laptele matern la o concentrație medie de aproximativ 98% față de concentrația plasmatică maternă. Valoarea medie maximă a concentrației fluconazolului în laptele matern a fost de 2,61 mg/l la 5,2 ore de la administrarea dozei. Doza zilnică estimativă de fluconazol la sugar, provenită din laptele matern (ținând cont de un consum mediu de lapte matern de 150 ml/kg și zi) în funcție de valoarea medie maximă a concentrației de fluconazol în laptele matern, este de 0,39 mg/kg și zi, reprezentând aproximativ 40% din doza recomandată la nou-născuți (<2 săptămâni de viață) sau 13% din doza recomandată la sugari în cazul candidozei mucoaselor.

#### Farmacocinetica la copii

Datele de farmacocinetice au fost evaluate la 113 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 dintr-un studiu nu au putut fi interpretate din cauza unei modificări a căii de formulare în timpul studiului. Date suplimentare au fost disponibile datorită unui studiu cu medicament furnizat gratuit.

După administrarea a 2-8 mg/kg fluconazol la copii cu vârstele 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. Timpul 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 curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$ ) a fost de 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 ( $\text{ml}/\text{kg}$ ) a fost de 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.

#### Farmacocinetica 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 primit tratament concomitent cu diuretice.  $C_{\text{max}}$  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  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \cdot \text{oră}/\text{ml}$  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  $C_{\text{max}}$ . În plus, clearance-ul creatininei (74 ml/min), procentul de medicament care se regăsește în formă nemodificată în urină (0-24 ore, 22%) și estimările clearance-ului renal al fluconazolului (0,124 ml/min și 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.

Formatted: French (France)

#### Carcinogenitate

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

#### Mutagenitate

Fluconazolul, cu sau fără activare metabolică, nu a prezentat potențial mutagen în cadrul testelor efectuate cu 4 tulpini de *Salmonella typhimurium* și pe țesutul limfomului de șoarece L5178Y. Studiile citogenetice *in vitro* (cu celule ale măduvei osoase murine, ulterior administrării orale de fluconazol) și *in vitro* (cu limfocite umane expuse la fluconazol la 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) nu au evidențiat nicio dovadă de mutații cromozomiale.

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

#### Toxicitate 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 mg/kg sau parenterală în doze de 5, 25 sau 75 mg/kg.

Nu au existat efecte fetale la doze de 5 sau 10 mg/kg; la doze de 25 mg/kg, 50 mg/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 mg/kg și 320 mg/kg a crescut letalitatea embrionară la șobolan și anomaliile fetale au inclus coaste ondulate, palatoschizis și osificare cranio-facială anormală.

Formatted: French (France)

La administrarea pe cale orală în doze de 20 mg/kg, debutul travaliului a fost ușor întârziat, iar la administrarea intravenoasă în doze de 20 mg/kg și 40 mg/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. Aceste 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

Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile  
Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Flacon nedeschis

Flacoane din PEJD (KabiPac): 3 ani

Pungi din poliolefină (*freeflex*): 2 ani

#### După deschidere

Medicamentul trebuie utilizat imediat.

#### După diluare

Nu este necesară diluarea înainte de administrare.

Pentru medicamentul diluat, stabilitatea chimică și fizică au fost demonstrate pentru 24 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la 2°C-8°C.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pungă din poliolefină (*freeflex*): A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Flacon din PEJD (KabiPac): A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea sau deschiderea medicamentului, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluția perfuzabilă este prezentată în flacoane din PEJD (KabiPac) sau în pungi din poliolefină (*freeflex*).

#### *Mărimi de ambalaj*

Cutii cu 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 sau 60 flacoane din polietilenă de joasă densitate (KabiPac) a câte 50 ml (fluconazol 100 mg)

Cutii cu 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 sau 60 pungi din poliolefină (*freeflex*) a câte 50 ml (fluconazol 100 mg)

Cutii cu 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 sau 60 flacoane din polietilenă de joasă densitate (KabiPac) a câte 100 ml (fluconazol 200 mg)

Formatted: Italian (Italy)

Formatted: Italian (Italy)

Formatted: Italian (Italy)

Cutii cu 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 sau 60 pungi din poliolefină (**freeflex**) a câte 100 ml (fluconazol 200 mg)  
Cutii cu 1, 10, 20, 25, 30 sau 40 flacoane din polietilenă de joasă densitate (KabiPac) a câte 200 ml (fluconazol 400 mg)  
Cutii cu 1, 10, 20, 25, 30 sau 40 pungi din poliolefină (**freeflex**) a câte 200 ml (fluconazol 400 mg)

Formatted: Italian (Italy)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Formatted: Italian (Italy)

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția trebuie controlată vizual înainte de utilizare și trebuie folosite numai soluțiile limpezi, fără particule. A nu se folosi dacă flaconul/punga este deteriorat(ă).

Soluția perfuzabilă de fluconazol este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile:

- Glucoză 20% soluție perfuzabilă
- Soluție Ringer
- Soluție Ringer lactat
- Clorură de potasiu în soluție de glucoză 5%
- Bicarbonat de sodiu 4,2 % soluție perfuzabilă
- Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă

Fluconazolul poate fi perfuzat printr-o cale de abord venos preexistentă, cu una din soluțiile perfuzabile menționate mai sus. Cu toate că nu s-au observat incompatibilități specifice, nu se recomandă amestecarea în perfuzie cu alte medicamente.

Soluția perfuzabilă este pentru o singură utilizare. După utilizare, a se elimina flaconul/punga și orice cantitate de soluție rămasă.

Diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice. Înainte de administrare, soluția trebuie controlată vizual pentru a observa eventualele particule vizibile sau modificări ale culorii. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și lipsită de particule vizibile.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL  
Strada Henri Coandă, Nr. 2,  
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,  
România

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11339/2019/01-44

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: mai 2010  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: ianuarie 2019

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022