

## Rezumatul caracteristicilor produsului

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fluconazol Arena 50 mg capsule  
Fluconazol Arena 150 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Fluconazol Arena 50 mg capsule*  
O capsulă conține fluconazol 50 mg.  
Excipienți: p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil E (216).

*Fluconazol Arena 150 mg capsule*  
O capsulă conține fluconazol 150 mg.  
Excipienți: p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil E (216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

*Fluconazol Arena 50 mg, capsule*  
Capsulă numărul 4, cu corp de culoare roz opac și capac de culoare albastru opac, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

*Fluconazol Arena 150 mg, capsule*  
Capsulă numărul 1, cu corp de culoare verde opac și capac de culoare albastru opac, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Fluconazol Arena 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 (stomatită indusă de proteza dentară) 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 Arena este indicat la adulți pentru prevenirea:

- ▲ Recidivelor meningitei criptococice la pacienții cu risc mare de reapariție.
- ▲ Recidivelor candidozei orofaringiene sau esofagiene la pacienții cu infecție HIV sau 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 Arena este indicat la nou-născuți la termen, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani:

Fluconazol Arena este utilizat în tratamentul candidozei mucoaselor (orofaringiană, esofagiană), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienții imunodeprimați. Fluconazol Arena 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 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 recidiva infecției active.

### Adulți

<b>Indicații terapeutice</b>		<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>
<b>Criptococoză</b>	- 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
<b>Coccidioomicoză</b>		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.
<b>Candidoză invazivă</b>		Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 400 mg 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>Tratamentul candidozelor mucoaselor</b>	- 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.
<b>Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții cu infecție HIV sau SIDA, care prezintă risc crescut de recădere</b>	- 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.
	- Candidoză orofaringiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
<b>Candidoza genitală</b>	- Candidoză esofagiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	
	- Candidoză vaginală acută - Balanită 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.
<b>Dermatomicoze</b>	- <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.
<b>Prevenirea infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită</b>		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 <sup>3</sup> .

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Dozele se vor ajusta pe baza funcției renale (vezi pct. “Pacienți cu insuficiență renală”).

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul tratamentului cu doză unică.

La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv copii și adolescenți) la care se administrează doze repetate de fluconazol, poate fi administrată doza inițială de încărcare de 50 mg până la 400 mg, bazată pe 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 dializă)	50%
Pacienții care efectuează dializă	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 pct. 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):*

<b><u>Indicație terapeutică</u></b>	<b><u>Doza</u></b>	<b><u>Recomandări</u></b>
- 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
- Candidoză invazivă - Meningită 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 dozelor de 3, 6 și 12 mg/kg la copii și determină 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 schema terapeutică la nou-născuții la termen (vezi pct. 5.2).

<b><u>Grup de vârstă</u></b>	<b><u>Doza</u></b>	<b><u>Recomandări</u></b>
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 Arena 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 substanța activă, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului (vezi pct. 6.1).

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

Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450, precum cisapridă, astemizol, pimizidă, chinidină 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 Arena 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 Arena trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție renală (vezi pct. 4.2).

#### Sistemul hepato-biliar

Fluconazol Arena trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică.

Tratamentul cu Fluconazol Arena 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 mai grave (astenie severă, anorexie, greață persistentă, vărsături și icter). Administrarea fluconazolului trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie să se adreseze medicului.

#### Aparat 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 Arena. Acești pacienți erau în evidențele medicale cu afecțiuni grave, cu

factori multipli de risc, precum afecțiuni cardiace organice, dezechilibre electrolitice și tratament concomitent cu potențial iatrogen.

La pacienții cu astfel de afecțiuni predispozante la tulburări de ritm cardiac, se recomandă administrarea cu prudență a medicamentului Fluconazol Arena. Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care alungesc 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 la un pacient tratat pentru o infecție fungică superficială apare erupție cutanată tranzitorie atribuită fluconazolului, 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.

#### 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. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu Fluconazol Arena, cărora li se administrează concomitent medicamente cu indice terapeutic îngust, 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).

#### Excipienți

Deoarece conține p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de n-propil, Fluconazol Arena poate determina reacții alergice, chiar întârziate.

### **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 din cauza 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 administrarea 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 determina moarte subită de origine cardiacă. Administrarea concomitentă de fluconazol și eritromicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente nu este recomandată:

Halofantrină: fluconazolul poate determina creșterea concentrației plasmatice a halofantrinei, din cauza efectului inhibitor asupra CYP3A4. Administrarea concomitentă de fluconazol și halofantrină poate crește riscul apariției cardiotoxicității (prelungirea intervalului QT, *torsada vârfurilor*) și poate determina 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.

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.

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 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestor administrații concomitente iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol, pe baza 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, ASC<sub>10</sub> 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 *A. 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 warfarină. În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol și warfarină, timpul de protrombină a crescut de până la două ori, probabil din cauza inhibării metabolizării warfarinei pe calea CYP2C9. Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină la pacienții tratați cu anticoagulante de tip cumarinic. Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.

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/efect.

Blocante ale canalelor de calciu: anumite blocante ale canalelor de calciu (nifedipină, isradipină, amlodipine, 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 pe zi) și celecoxib (200 mg),  $C_{max}$  și ASC ale celecoxibului au crescut cu 68% și, respectiv, cu 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 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 determinat de o interacțiune între fentanil și fluconazol. În plus, fluconazolul a determinat întârzierea semnificativă a eliminării fentanilului la voluntari sănătoși. Concentrațiile plasmatice 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 plasmatică de creatin kinaza. Tratamentul cu inhibitori de HMG CoA reductază trebuie întrerupt dacă se observă o creștere semnificativă a creatin kinazei 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 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 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 utilizării concomitente cu tacrolimus administrat pe cale intravenoasă. Concentrații plasmatice crescute de tacrolimus au fost asociate cu nefrotoxicitate. Se recomandă scăderea dozei de tacrolimus administrat oral 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 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 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 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 concomitent, trebuie monitorizate simptomele de apariție a toxicității rifabutinei.

Saquinavir: fluconazolul determină creșterea cu aproximativ 50% a ASC și cu aproximativ 55% a  $C_{max}$  din cauza 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.

Sulfonilureice: s-a demonstrat că fluconazolul prelungește timpul de înjumătățire plasmatică al sulfonilureelor (de exemplu clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă) administrate oral 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 concomitent cu acid all-trans retinoic (o formă acidă a vitaminei A) și fluconazol și a prezentat reacții adverse la nivelul SNC sub forma *pseudotumorii cerebri*, 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 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  $ASC_{\tau}$  a voriconazolului cu o medie de 57% (90% IÎ: 20%, 107%), respectiv 79% (90% IÎ: 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, pe baza 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 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 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 doza 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

Datele provenite din utilizarea fluconazolului la mai multe sute de femei gravide în doze standard (<200 mg/zi), administrate ca doză unică sau doze repetate în timpul primului trimestru de sarcină, nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fătului.

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

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

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

Utilizarea 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 plasmatice. 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 Fluconazol Arena asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați asupra faptului că în timpul tratamentului cu Fluconazol Arena 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, creștere 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 Arena, 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>Tulburări hematologice și limfatice</b>  <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scădere a apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie hipokalemie
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, amețeli, parestezii, disgeuzie	Tremor
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>			Torsadă a vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Vărsături, greață, durere abdominală, diaree	Constipație, dispepsie, flatulență, xerostomie	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creștere a valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creștere a valorilor	Coolestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creștere a 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), afecțiuni

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
	serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea a valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)		hepatocelulare (vezi pct. 4.4)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	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 Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Mialgie	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră	

#### Copii și adolescenți

Tipul și incidența reacțiilor adverse și modificările rezultatelor investigațiilor de laborator înregistrate pe parcursul studiilor clinice la copii și adolescenți, cu excepția celor pentru indicația de candidoză genitală, 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

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](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Au existat raportări privind supradozajul cu fluconazol, fiind raportate halucinații și comportament paranoid.

În caz de supradozaj, poate fi necesar tratamentul simptomatic (lavaj gastric și tratament de susținere a funcțiilor vitale, 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 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 enzimatiche 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 plasmatiche 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 repetate de fluconazol 50 mg 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 o gamă largă de sensibilitate în timp ce *C. krusei* este rezistentă 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*.

### Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

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 de 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 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 *Candida albicans*, adesea rezistente natural la fluconazol (de exemplu, *Candida krusei*). Aceste cazuri pot necesita tratamente antifungice alternative.

### 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 fara legatura cu specia <sup>A</sup> 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 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. 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 curba concentrației plasmatice în funcție de timp (μg·ora/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 (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 μg/ml și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost 76,4±20,3 μg·ora/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 ml/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 ml/min/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 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.

#### 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 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. 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. Efectele asupra parturii la șobolani sunt în concordanță cu proprietatea de scădere a estrogenemiei specifică în funcție de specie, indusă de administrarea fluconazolului în doze mari. Asemenea modificări hormonale nu au fost observate la femelele tratate cu fluconazol (vezi pct. 5.1).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

*Fluconazol Arena 50 mg, capsule*

*Conținutul capsulei*

Celuloză microcristalină pH 102

Talc

Stearat de magneziu

*Corp capsulă*

Dioxid de titan (E 171)

Eritrozină (E 127)

Gelatină

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)

*Capac capsulă*

Dioxid de titan (E 171)

Brilliant Blue (E 133)

Eritrozină (E 127)

Gelatină

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)

*Fluconazol Arena 150 mg, capsule*

*Conținutul capsulei*

Celuloză microcristalină pH 102

Talc

Stearat de magneziu

*Corp capsulă*

Dioxid de titan (E 171)

Brilliant Blue (E 133)

Quinoline Yellow (E 104)

Gelatină

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)

*Capac capsulă*

Dioxid de titan (E 171)

Brilliant Blue (E 133)

Gelatină

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Fluconazol Arena 50 mg capsule*

Cutie cu un blister din PVC/Al a 7 capsule.

*Fluconazol Arena 150 mg capsule*

Cutie cu un blister din PVC/Al conținând o capsulă.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București,  
România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12785/2019/01

12786/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2019