

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

Fluconazol Laropharm 150 mg capsule

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține fluconazol 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 153 mg, galben amurg FCF (E 110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

Capsulă de mărime 0, cu cap de culoare verde închis opac și corp de culoare verde deschis opac, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

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

Fluconazol Laropharm este indicat în tratamentul următoarelor infecții fungice la adulți (vezi pct. 5.1):

1. Candidoza vaginală acută când tratamentul local nu este indicat.
2. Balanita candidozică când tratamentul local nu este indicat.

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**DozeAdulți

Doză unică de 150 mg.

Grupe speciale de paciențiVârstnici

Dacă nu există dovezi de insuficiență renală, se recomandă dozele uzuale.

*Pacienți cu insuficiență renală*

Fluconazolul se excretă predominant urinar, sub formă de substanță activă nemodificată. Nu sunt necesare modificări ale dozelor în cazul tratamentului cu doză unică.

#### 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

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

#### Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi și administrate independent de momentul meselor.

### **4.3 Contraindicații**

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

Este contraindicată administrarea concomitentă de terfenadină la pacienții care sunt în tratament cu Fluconazol Laropharm în doze multiple de 400 mg pe zi sau mai mari, pe baza rezultatelor unui studiu de interacțiuni medicamentoase în care s-au folosit doze multiple. Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea citocromului P450 (CYP) 3A4, precum cisapridă, astemizol, pimozidă, 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**

#### Aparatul renal

Fluconazol Laropharm trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție renală (vezi pct. 4.2).

#### Sistemul hepatobiliar

Tratamentul cu fluconazol a fost asociat cu rare cazuri de toxicitate hepatică severă, uneori letală, în special la pacienți cu afecțiuni de fond grave. În aceste cazuri de hepatotoxicitate asociată tratamentului cu fluconazol, nu s-a observat nicio relație evidentă cu doza zilnică totală, cu durata tratamentului, cu sexul sau cu vârsta pacienților. Hepatotoxicitatea fluconazolului, în general, a fost reversibilă la întreruperea tratamentului.

Pacienții care prezintă valori anormale ale testelor hepatice în timpul tratamentului cu fluconazol trebuie să fie monitorizați atent, pentru a se observa eventuala apariție a unor afecțiuni hepatice mai grave.

Pacientul trebuie informat cu privire la simptomele caracteristice afectării hepatice grave (astenie severă, anorexie, greață persistentă, vărsături și icter). Administrarea fluconazolului trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie să se adreseze medicului.

#### Sistemul cardiovascular

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 *torsada vârfurilor* la pacienți cărora li s-a administrat fluconazol. Acești pacienți erau în evidențele medicale cu afecțiuni grave, cu factori multipli de risc, precum afecțiuni cardiace organice, dezechilibre electrolitice și medicație concomitentă cu potențial iatrogen.

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

### Halofantrină

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

### Reacții adverse cutanate

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

### Hipersensibilitate

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

### Citocromul P450

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

### Terfenadină

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

### Excipienți

Fluconazol Laropharm conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fluconazol Laropharm conține în compoziția capsulei galben amurg FCF (E 110), care poate provoca reacții alergice.

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

### Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente este contraindicată:

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

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

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

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

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

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

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente nu este recomandată:

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

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente necesită precauție și ajustarea dozelor:

Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

Rifampicină: Administrarea concomitentă de fluconazol și rifampicină a determinat o scădere cu 25% a ASC și o scădere cu 20% a timpului de înjumătățire plasmatică ale fluconazolului. În cazul tratamentului concomitent cu rifampicină, trebuie luată în considerare creșterea dozei de fluconazol.

Studii de interacțiune au arătat că absorbția fluconazolului nu este afectată clinic semnificativ, în cazul administrării concomitente cu alimente, cimetidină, antiacide sau în urma iradierii totale a organismului pentru transplant de măduvă hematogenă.

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

Alfentanil: În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (400 mg) și alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 μg/kg) la voluntari sănătoși, 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 datorită inhibării metabolizării warfarinei pe calea CYP2C9.

Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină la pacienții în tratament 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 atenți 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, amlodipină, verapamil și felodipină) sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Fluconazolul poate crește expunerea sistemică a blocantelor canalelor de calciu. Este recomandată monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse.

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

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

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

Inhibitori de HMG CoA reductază: În cazul administrării concomitente de fluconazol și inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați pe calea CYP3A4, precum atorvastatină și simvastatină sau pe calea CYP2C9, precum fluvastatină, crește riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rabdomioliză și trebuie monitorizată concentrația de 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 asociere 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 asociere se poate utiliza dacă se ajustează doza de sirolimus în funcție de raportul efect/concentrație plasmatică.

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

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

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

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

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

**Fenitoină:** Fluconazolul inhibă metabolizarea hepatică a fenitoinii. Administrarea concomitentă repetată de 200 mg fluconazol și 250 mg fenitoină pe cale intravenoasă a determinat creșterea cu 75% a  $ASC_{24}$  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 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  $C_{max}$  datorită inhibării metabolizării hepatice a saquinavirului pe calea CYP3A4 și inhibării glicoproteinei P. Nu s-a studiat interacțiunea cu saquinavir/ritonavir, care poate fi mai însemnată. Poate fi necesară ajustarea dozei de saquinavir.

**Sulfonilureice:** S-a demonstrat că fluconazolul prelungeste 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 a 200 mg fluconazol timp de 14 zile a avut ca rezultat scăderea cu 18% a clearance-ului plasmatic mediu al teofilinei. Pacienții tratați cu doze

mari de teofilină sau la care din alte motive există un risc crescut de toxicitate la teofilină, trebuie supravegheați pentru a evidenția semnele de toxicitate în timpul tratamentului concomitent cu fluconazol. Terapia trebuie modificată corespunzător, dacă aceste semne apar.

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

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

Voriconazol: (inhibitor al CYP2C9 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  $ASC_T$  a voriconazolului cu o medie de 57% (90% CI: 20%, 107%), respectiv 79% (90% CI: 40%, 128%). Nu au fost stabilite dozele mai mici și/sau frecvența mai mică a administrării voriconazolului și fluconazolului care să elimine acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului dacă voriconazolul se administrează după fluconazol.

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

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

Contraceptive orale: Au fost efectuate două studii de farmacocinetică, în care s-au administrat un contraceptiv oral combinat concomitent cu doze multiple de fluconazol. Nu s-au constatat efecte relevante asupra concentrațiilor ambilor hormoni în studiul cu 50 mg fluconazol, în timp ce la 200 mg/zi,  $ASC$  ale etinilestradiolului și levonorgestrelului au crescut cu 40%, și respectiv, cu 24%.

În concluzie, este puțin probabil ca administrări repetate de fluconazol, în aceste doze, să aibă vreun efect asupra eficacității contraceptivelor combinate orale.

#### **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 multiple în timpul primului trimestru de sarcină, nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fătului.

Au fost raportate anomalii congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazia urechilor, fontanelă anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoză radiohumerală) la sugarii ai 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 anomalii și tratamentul cu fluconazol este neclară.

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

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele fluconazolului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați asupra faptului că în timpul tratamentului cu Fluconazol Laropharm pot să apară amețeli sau convulsii (vezi pct. 4.8) și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje, dacă aceste simptome apar.

## **4.8 Reacții adverse**

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

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu fluconazol, 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>		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemia
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, paraestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii	



<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)
<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 locul 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 indicației 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, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

#### **4.9 Supradozaj**

Au existat raportări privind supradozajul 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 P450 din fungi 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 antipirină arată că dozele unice sau multiple de 50 mg fluconazol nu afectează metabolizarea acesteia.

### Sensibilitatea *in vitro*

*In vitro*, fluconazolul prezintă activitate antifungică împotriva speciilor cele mai frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă 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/farmacodinamică (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 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 fără legătură 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 farmacocinetice 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. 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 curbă (μg·h/ml) a fost 271 (limite 173-385) în ziua 1 și a crescut până la o valoare medie de 490 (limite 292-734) în ziua a 7-a, apoi a scăzut până la o valoare medie de 360 (167-566) în ziua a 13-a. Volumul de distribuție (ml/kg) a fost 1183 (limite 1070-1470) în ziua 1 și a crescut în timp până la o valoare medie de 1184 (limite 510-2130) în ziua a 7-a și 1328 (limite 1040-1680) în ziua a 13-a.

### Date farmacocinetice la vârstnici

Într-un studiu privind proprietățile farmacocinetice efectuat la 22 de persoane cu vârstă de 65 de ani sau peste s-a administrat fluconazol pe cale orală în doză unică de 50 mg. Zece dintre acești pacienți au urmat tratament concomitent cu diuretice.  $C_{max}$  a fost de 1,54 μg/ml și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost 76,4±20,3 μg·h/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 întâzieri 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 nașterii la șobolani sunt în concordanță cu proprietatea de scădere a estrogenilor specifică în funcție de specie, indusă de administrarea fluconazolului în doze mari. Asemenea modificări hormonale nu au fost observate la femeile tratate cu fluconazol (vezi pct. 5.1).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Conținutul capsulei:

Amidon de porumb  
Lactoză monohidrat  
Laurilsulfat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Talc

#### Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Indigotină (E 132)  
Galben de chinolină (E 104)  
Galben amurg FCF (E 110)  
Albastru strălucitor FCF (E 133)  
Gelatină

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

Fără cerințe speciale.

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

S.C. Laropharm S.R.L.,  
Șoseaua Alexandriei nr. 145 A, Bragadiru, județul Ilfov, România  
e-mail: [contact@laropharm.ro](mailto:contact@laropharm.ro)

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

9445/2016/01

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

Data primei autorizări: Decembrie 2007  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie, 2018

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