

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan 50 mg capsule

Diflucan 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține fluconazol 50 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține și lactoză monohidrat 49,70 mg

Fiecare capsulă conține fluconazol 150 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut : fiecare capsulă conține și lactoză monohidrat 149,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsula de 50 mg prezintă corp alb și capac albastru deschis inscripționat cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-50". Mărimea capsulei este nr. 4.

Capsula de 150 mg prezintă corp albastru deschis și capac albastru deschis inscripționat cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-150". Mărimea capsulei este nr. 1.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Diflucan este indicat la adulți pentru tratamentul:

- Meningitei criptococice (vezi pct. 4.4).
- Coccidiodomicozei (vezi pct. 4.4).
- Candidozei invazive.
- Candidozei mucoaselor, inclusiv candidozei orofaringiene, esofagiene, candiduriei și candidozei cronice cutaneomucoase.
- Candidozei cronice orale atrofice (stomatitei datorate protezei dentare) dacă igiena dentară sau tratamentul local sunt insuficiente.
- Candidozei vaginale, acute sau recurente, când tratamentul local nu este indicat.
- Balanitei candidozice când tratamentul local nu este indicat.

- Dermatomicozelor incluzând *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* și infecții cutanate cu *Candida*, când este indicat tratamentul sistemic.
- *Tinea unguinum* (onicomicoză) când alte medicamente nu sunt indicate.

Diflucan este indicat la adulți pentru prevenirea:

- Recidivelor meningitei criptococice la pacienții cu risc mare de reapariție.
- Recidivelor candidozei orofaringiene sau esofagiene la pacienții infectați cu HIV 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)).

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

Diflucan este utilizat în tratamentul candidozei mucoaselor (orofaringiană, esofagiană), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienții imunodeprimați. Diflucan 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 multiple 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

Indicații terapeutice	Doza	Durata tratamentului
Criptococoză	- Tratamentul meningitei criptococice.	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 o dată pe zi Nelimitată, utilizând o doză de 200 mg pe zi

Indicații terapeutice		Doza	Durata tratamentului
Coccidioidomico- ză		200 mg - 400 mg o dată pe zi	11 luni până la 24 de luni sau mai mult, în funcție de pacient. Se pot administra doze de 800 mg pe zi în cazul anumitor infecții și în special în afecțiunile meningiene.
Candidoză invazivă		Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 400 mg o dată pe zi	În general, durata recomandată pentru tratamentul candidemiei este de 2 săptămâni după primul rezultat negativ al culturilor de sânge și după dispariția semnelor și simptomelor de candidemie.
Tratamentul candidozelor mucoaselor	- Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare: 200 mg - 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg până la 200 mg o dată 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 o dată pe zi	14 până la 30 zile, (până la remisia candidozei esofagiene). Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidurie	200 mg - 400 mg o dată pe zi	7 până la 21 zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză cronică atrofică	50 mg o dată pe zi	14 zile
	- Candidoză cronică cutaneomucoasă	50 mg - 100 mg o dată 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.

Indicații terapeutice		Doza	Durata tratamentului
Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții infectați cu HIV, care prezintă risc crescut de recădere	- Candidoza orofaringiană	100 mg - 200 mg o dată pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
	- Candidoza esofagiană	100 mg - 200 mg o dată pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
Candidoză genitală	- Candidoza vaginală acută - Balanita candidozică	150 mg	Doză unică
	- Tratamentul și profilaxia candidozei vaginale recurente (4 sau mai multe episoade pe an)	150 mg din 3 în 3 zile, în total 3 doze (ziua 1, 4, și 7) urmate de o doză săptămânală de întreținere de 150 mg	Doză de întreținere: 6 luni.
Dermatomicoze	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infecții cu <i>candida</i>	150 mg o dată pe săptămână sau 50 mg o dată pe zi	2 până la 4 săptămâni; în cazul <i>tinea pedis</i> tratamentul poate dura până la 6 săptămâni.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg – 400 mg o dată pe săptămână	1 până la 3 săptămâni
		50 mg o dată pe zi	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.

Indicații terapeutice		Doza	Durata tratamentului
Prevenirea infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită		200 mg - 400 mg o dată pe zi	Tratamentul trebuie început la câteva zile înainte de debutul așteptat al neutropeniei și continuat timp de 7 zile după recuperarea din neutropenie după ce numărul neutrofilelor crește peste 1000 celule pe mm ³ .

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență renală

Diflucanul este excretat predominant pe cale urinară ca substanță activă nemodificată. 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 multiple 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:

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

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date suficiente privind pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare fluconazolul trebuie administrat cu prudență 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):

Indicație terapeutică	Doza	Recomandări
- Candidozele mucoaselor	Doza inițială: 6 mg/kg Doza ulterioară: 3 mg/kg o dată pe zi	În prima zi, se poate administra doza inițială pentru a atinge mai repede starea de echilibru
- Candidoza invazivă - Meningita criptococică	Doza: 6 - 12 mg/kg o dată 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 o dată pe zi	În funcție de severitatea afecțiunii
- Prevenirea infecțiilor cu <i>Candida</i> la pacienții imunodeprimați	Doza: 3 - 12 mg/kg o dată pe zi	În funcție de gradul și durata neutropeniei induse (a se vedea dozele recomandate pentru adulți)

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

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

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

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

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

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

Mod de administrare

Diflucan se poate administra atât pe cale orală (capsule, pulbere pentru suspensie orală și sirop), cât și în perfuzie intravenoasă (soluție perfuzabilă), 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.

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică și concentrație în funcție de vârstă, greutate și doză. Capsula nu este o formă farmaceutică adecvată pentru utilizare la sugari și copii mici. Formele lichide orale disponibile de fluconazol sunt mai potrivite pentru această grupă de pacienți.

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 enumerați la pct. 6.1.

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

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, Diflucan 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

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

Insuficiență corticosuprarenaliană

Este cunoscut faptul că, ketoconazol determină insuficiență corticosuprarenaliană și aceasta poate fi, de asemenea, deși rareori, asociată la fluconazol.

Pentru insuficiența corticosuprarenaliană în legătură cu tratamentul concomitent cu prednison, a se vedea pct. 4.5 **“Efectul fluconazolului asupra altor medicamente”**.

Sistemul hepato-biliar

Diflucan trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică.

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

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

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

Aparatul cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. Fluconazolul determină prelungirea intervalului QT prin inhibarea potențialului canalelor de potasiu (I_{Kr}). Prelungirea intervalului QT cauzată de alte medicamente (cum ar fi amiodarona) poate fi amplificată prin inhibarea citocromului P450 (CYP) 3A4. 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 Diflucan. 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. Pacienții cu hipokaliemie și insuficiență cardiacă avansată prezintă un risc crescut de apariție a aritmiei ventriculare și *torsada vârfurilor*, ce pun viața în pericol.

La pacienții cu afecțiuni predispozante la tulburări de ritm cardiac, se recomandă administrarea cu prudență a medicamentului Diflucan.

Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Halofantrină

S-a demonstrat că halofantrina administrată în dozele terapeutice recomandate 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. Au fost raportate reacții la medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). 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 moderat al CYP2C9 și al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor puternic al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu Diflucan, 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).

Candidoza

Studiile au arătat o prevalență crescută a infecțiilor cu alte specii *Candida* decât *C. albicans*. Acestea sunt adesea inerent rezistente (de exemplu *C. krusei* și *C. auris*) sau prezintă o sensibilitate redusă la fluconazol (*C. glabrata*). Astfel de infecții pot necesita terapie antifungică alternativă secundară eșecului tratamentului. De aceea, medicii sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența rezistenței la fluconazol a diferitelor specii *Candida*.

Excipienți

Capsulele conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Diflucan capsule conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per capsulă, adică este practic "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente este contraindicată:

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

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

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

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

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

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

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:

Amiodaronă: Administrarea concomitentă de fluconazol cu amiodaronă poate determina prelungirea intervalului QT. Când este necesară, administrarea concomitentă de fluconazol și amiodaronă trebuie făcută cu precauție, în special cu doze mari de fluconazol (800 mg).

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente necesită precauție și ajustarea dozelor:

Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

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

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

Hidroclorotiazidă: Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, administrarea concomitentă de doze multiple de hidroclorotiazidă la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat fluconazol a crescut cu 40% concentrația plasmatică de fluconazol. Un efect de această magnitudine nu ar trebui să necesite o schimbare a regimului de dozare la subiecții cărora li se administrează concomitent diuretice.

Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor moderat al izoenzimelor 2C9 și 3A4 ale citocromului P450 (CYP). Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP2C19. În plus față de interacțiunile observate/studiate menționate mai jos, există riscul creșterii concentrației plasmatice a altor compuși metabolizați pe calea CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul 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).

Abrocitinib: Fluconazol (inhibitor al CYP2C19, 2C9, 3A4) a crescut expunerea la fracția activă a abrocitinib cu 155%. Dacă este administrat concomitent cu fluconazol, ajustați doza de abrocitinib așa cum este indicat în informațiile de prescriere ale abrocitinib.

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

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

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

Anticoagulante: Similar altor antifungice de tip azolic, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hemoragice (hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hematurie și melenă) asociate cu creșterea timpului de protrombină, la pacienții la care s-a administrat fluconazol concomitent cu warfarina. În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol și warfarină, timpul de protrombină a crescut de până la două ori, probabil datorită inhibării metabolizării warfarinei pe calea CYP2C9. Se recomandă monitorizarea atentă a timpului de protrombină la pacienții în tratament cu anticoagulante de tip cumarinic sau indanedionă. Poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulant.

Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu midazolam, triazolam: În urma administrării orale de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor acestuia și a efectelor sale psihomotorii. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză de 200 mg și de midazolam în doză de 7,5 mg pe cale orală a determinat creșterea de 3,7 ori a ASC și de 2,2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză zilnică de 200 mg și de triazolam în doză de 0,25 mg pe cale orală a determinat creșterea de 4,4 ori a ASC și de 2,3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al triazolamului. Efecte potențate și prelungite ale triazolamului au fost observate la administrarea concomitentă cu fluconazol. Dacă este necesar tratament concomitent cu benzodiazepine la pacienții tratați cu fluconazol, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de benzodiazepine iar pacienții trebuie 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 blocanților 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 (metabolismul hepatic al statinei este scăzut), crește riscul apariției miopatiei și rhabdomiolizei (doză-dependent). Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rhabdomioliză 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/rhabdomiolizei. Reducerea dozei de inhibitori de HMG-CoA reductază poate fi necesară conform informațiilor de prescriere ale statinelor.

Ibrutinib: Inhibitori moderați ai CYP3A4 cum ar fi fluconazolul cresc concentrațiile plasmatice de ibrutinib și pot crește riscul de toxicitate. Dacă combinația nu poate fi evitată, reduceți doza de ibrutinib la 280 mg administrate o dată pe zi (două capsule) pe durata utilizării inhibitorului și asigurați o monitorizare clinică atentă.

Ivacaftor (singur sau combinat cu medicamente din aceeași clasă terapeutică): Administrarea concomitentă cu ivacaftor, un potențator al proteinei reglatoare a conductanței transmembranare din fibroza chistică (CFTR), a crescut expunerea la ivacaftor de 3 ori și la hidroximetil-ivacaftor (M1) de 1,9 ori. Reducerea dozei de ivacaftor (utilizat singur sau combinat) este necesară conform informațiilor de prescriere ale ivacaftorului (utilizat singur sau combinat).

Olaparib: Inhibitorii moderați ai CYP3A4, precum fluconazolul, cresc concentrațiile plasmatică de olaparib; nu este recomandată utilizarea concomitentă. Dacă nu poate fi evitată combinația, limitați doza de olaparib la 200 mg de două ori pe zi.

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

Ciclosporină: Fluconazolul determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică 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.

Lurasidonă: Inhibitorii moderați ai CYP3A4 cum este fluconazolul, pot crește concentrația plasmatică a lurasidonei. Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, se reduce doza de lurasidonă conform informațiilor de prescriere ale lurasidonei.

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 corticosuprarenaliană la întreruperea unui tratament cu fluconazol cu durată de 3 luni. Oprirea administrării fluconazolului a determinat, probabil, o creștere a activității CYP3A4 și creșterea

metabolizării prednisonului. La întreruperea administrării fluconazolului, pacienții care urmează tratament de lungă durată cu fluconazol și prednison trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de insuficiență corticosuprarenaliană.

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

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

Sulfonilureice: S-a demonstrat că fluconazolul prelungește timpul de înjumătățire plasmatic al sulfonilureicelor orale (de exemplu clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă) administrate concomitent, la voluntari sănătoși. În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecvență 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.

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

Tolvaptan: Expunerea la tolvaptan este semnificativ crescută (200% în ASC; 80% în C_{max}) atunci când tolvaptan, un substrat CYP3A4, este administrat concomitent cu fluconazol, un inhibitor moderat al CYP3A4, cu un risc de creștere semnificativă a reacțiilor adverse, în special diureză semnificativă, deshidratare și insuficiență renală acută. În cazul utilizării concomitente, doza de tolvaptan trebuie redusă conform instrucțiunilor din informațiile de prescriere a tolvaptanului și pacientul trebuie monitorizat frecvent pentru orice reacție adversă asociată cu tolvaptan.

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, CYP2C19 și CYP3A4): Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală (400 mg la 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la 12 ore timp de 2,5 zile) și a fluconazolului pe cale orală (400 mg pe zi în prima zi, urmată de 200 mg la 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși de sex masculin a determinat creșterea C_{max} și a ASC_r a voriconazolului cu o medie de 57% (90% ÎI: 20%, 107%), respectiv 79% (90% ÎI: 40%, 128%). Nu au fost stabilite dozele mai mici și/sau frecvența mai mică a administrării voriconazolului și fluconazolului care să elimine acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului dacă voriconazolul se administrează după fluconazol.

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

Azitromicină: Într-un studiu deschis, randomizat, , 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

Femei aflate la vârsta fertilă

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

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

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

Sarcina

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

Datele de la câteva mii de femei gravide tratate cu o doză cumulativă de ≤ 150 mg de fluconazol, administrată în primul trimestru, nu arată o creștere a riscului general de malformații la făt. Într-un studiu amplu de cohortă observațional, expunerea în primul trimestru la fluconazol administrat oral a fost asociată cu creștere mică a riscului de malformații musculo-scheletice, corespunzător la aproximativ 1 caz suplimentar la 1000 de femei tratate cu doze cumulative ≤ 450 mg, comparativ cu femeile tratate cu azoli topici și la aproximativ 4 cazuri suplimentare la 1000 de femei tratate cu doze cumulative de peste 450 mg. Riscul relativ ajustat a fost de 1,29 (ÎI 95% 1,05 până la 1,58) pentru doza de fluconazol 150 mg administrată oral și de 1,98 (ÎI 95% 1,23 până la 3,17) pentru dozele de fluconazol mai mari de 450 mg.

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

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

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

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

Alăptarea

Fluconazolul se excretă în laptele matern, atingând concentrații similare cu cele plasmatice (vezi pct. 5.2). Alăptarea poate fi continuată după administrarea unei doze unice de 150 mg. Alăptarea nu este recomandată după administrarea dozelor repetate sau a dozelor mari. Beneficiile alăptării asupra sănătății și dezvoltării trebuie avute în vedere împreună cu nevoia clinică de Diflucan a mamei și orice reacții adverse potențiale asupra copilului alăptat, provocate de Diflucan sau de afecțiunea maternă de fond.

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 Diflucan asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați asupra faptului că în timpul tratamentului cu Diflucan 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

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) a fost raportată în asociere cu tratamentul cu fluconazol (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) 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 Diflucan, 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).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Șoc anafilactic	

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie	
Tulburări psihice		Somnolență, insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		
Tulburări cardiace			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii		
Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.4)	Erupție iatrogenă* (vezi pct. 4.4), urticarie (vezi pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică, (vezi pct. 4.4), sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie	Reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie		
Tulburări generale și la locul de administrare		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră		

*inclusiv erupție medicamentoasă fixă

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au existat raportări privind supradozajul medicamentului Diflucan. Au fost raportate concomitent 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 enzimatice ale citocromului P 450 de la mamifere.

S-a demonstrat că doza zilnică de 50 mg fluconazol administrată timp de până la 28 de zile nu afectează concentrațiile plasmatice a testosteronului la bărbați sau concentrațiile steroizilor la femeile de vârstă fertilă.

Administrarea de fluconazol în doze de 200 mg până la 400 mg pe zi nu prezintă niciun efect clinic semnificativ asupra concentrației de steroizi endogeni sau asupra răspunsului stimulat de ACTH la voluntari sănătoși de sex masculin. Studii de interacțiune cu antipirina arată că dozele unice sau multiple de 50 mg fluconazol nu afectează metabolizarea acesteia.

Sensibilitatea *in vitro*

In vitro, fluconazolul prezintă activitate antifungică împotriva speciilor frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă sensibilitate redusă la fluconazol, în timp ce *C. krusei* și *C. auris* sunt rezistente la fluconazol. CMI și valoarea limită epidemiologică (ECOFF) a fluconazolului pentru *C. guilliermondii* sunt mai mari decât pentru *C. albicans*.

Fluconazolul exercită, de asemenea, activitate *in vitro* și împotriva *Cryptococcus neoformans* și *Cryptococcus Gattii*, precum și împotriva levurilor endemice *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* și *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

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

Mecanisme de rezistență

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

La speciile de obicei sensibile de *Candida*, mecanismul de dezvoltare a rezistenței cel mai frecvent întâlnit implică enzimele țintă ale azolilor, care sunt responsabile de biosinteza ergosterolului. Rezistența poate fi provocată de mutație, producția crescută a unei enzime, mecanismele de eflux al medicamentului sau de dezvoltarea de căi compensatorii.

Au fost raportate suprainfecții cu specii de *Candida* altele decât *Candida albicans*, care adesea au sensibilitate inerent redusă (*C. glabrata*) sau rezistență la fluconazol (de exemplu, *C. krusei*, *C. Auris*). Aceste infecții pot necesita tratamente antifungice alternative. Mecanismele de rezistență nu au fost complet elucidate la unele specii de *Candida* rezistente în mod intrinsec (*C. krusei*) sau emergente (*C. auris*).

Valori prag 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 rationale document (2020)-versiunea 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Agenți Antifungici, tabelele de valori prag pentru interpretarea CMI, versiunea 10.0, valabilă din 04.02.2020). 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 _{>}) în mg/l	Valori critice fără legătură
--------------------------	---	------------------------------

							cu specia ^A S</R> în mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	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.

* = *C. glabrata* este integral în categoria I. CMI împotriva *C. glabrata* trebuie interpretat ca rezistent atunci când este peste 16 mg/l. Categoria sensibilă ($\leq 0,001$ mg/l) este numai pentru a evita clasificarea greșită a tulpinilor „I” ca tulpini „S”. I – Sensibil, expunere crescută: Un microorganism este clasificat ca Sensibil, expunere crescută atunci când există o probabilitate mare de succes terapeutic deoarece expunerea la agent este crescută prin ajustarea regimului de dozare sau prin concentrația sa la locul infecției.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

După administrarea orală, fluconazolul este bine absorbit și concentrațiile plasmatice (biodisponibilitatea sistemică) sunt de peste 90% din concentrațiile obținute prin administrare intravenoasă. Absorbția orală nu este afectată de ingestia concomitentă de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime în condiții de repaus alimentar apar între 0,5 și 1,5 ore de la administrare. Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza administrată. 90% din concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru sunt obținute după 4-5 zile de administrare a unei dozei unice zilnice. Administrarea unei doze de încărcare (în prima zi), dublă față de doza zilnică, permite obținerea unei concentrații plasmatice de 90% din concentrația de echilibru începând din ziua a 2-a.

Distribuție

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

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

La nivel cutanat, în stratul cornos, derm, epiderm și glandele sudoripare se obțin concentrații crescute de fluconazol, superioare concentrațiilor plasmatice. Fluconazolul se acumulează în stratul cornos. La o doză de 50 mg o dată pe zi, concentrația de fluconazol după 12 zile a fost de 73 $\mu\text{g/g}$, iar la 7 zile de la întreruperea tratamentului concentrația era încă 5,8 $\mu\text{g/g}$. 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 $\mu\text{g/g}$, iar la 7 zile de la a doua doză era încă 7,1 $\mu\text{g/g}$.

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

Metabolizare

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

Farmacocinetica în timpul alăptării

Un studiu de farmacocinetică la zece femei care alăptau, care au oprit temporar sau permanent alăptarea copiilor lor, a evaluat concentrațiile de fluconazol din plasmă și din laptele matern timp de 48 ore după o doză unică de 150 mg Diflucan. Fluconazolul a fost detectat în laptele matern într-o concentrație medie de aproximativ 98% față de cea din plasma maternă. Media concentrației maxime din laptele matern a fost de 2,61 mg/l la 5,2 ore după administrarea dozei. Doza zilnică de fluconazol estimată la sugar din laptele matern (presupunând un consum mediu de lapte de 150 ml/kg și zi), pe baza mediei concentrației maxime din lapte este de 0,39 mg/kg și zi, care este aproximativ 40% din doza recomandată la nou-născut (vârsta <2 săptămâni) sau 13% din doza recomandată la sugar pentru candidoza mucoaselor.

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 folosit ca tratament de ultima instanță.

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

Experiența cu fluconazol la nou-născuți este limitată la unele studii privind farmacocinetica la nou-născuți prematuri. Vârsta medie la administrarea primei doze a fost de 24 ore (limite 9-36 ore), iar greutatea medie la naștere a fost de 0,9 kg (limite 0,75-1,10 kg) la 12 nou-născuți prematuri cu o durată a gestației de aproximativ 28 săptămâni. Șapte pacienți au parcurs protocolul până la final; au fost administrate un număr maxim de 5 perfuzii intravenoase cu fluconazol în doză de 6 mg/kg, la intervale de 72 ore. Tipul mediu de înjumătățire plasmatică (ore) a fost de 74 (limite 44-185) în ziua 1, valoare care a scăzut în timp până la o medie de 53 (limite 30-131) în ziua a 7-a și respectiv 47 (limite 27-68) în ziua a 13-a. Aria de sub curbă (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 $\mu\text{g/ml}$ și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g.h/ml}$ 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 prezintă relevanță mică 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.

Mutageneză

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

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan după administrare orală în doze zilnice de 5, 10 sau 20 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 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:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu
Laurilsulfat de sodiu

Compoziția capsulei:

[Capsule 50 mg]
Gelatină (E441)
Dioxid de titan (E171)
Patent blue V (E131)

[Capsule 150 mg]
Gelatină (E441)
Dioxid de titan (E171)
Patent blue V (E131)

Cerneala de inscripționare:

Shellac, oxid negru de fer (E 172), alcool N-butilic, etanol anhidru, apă purificată, propilenglicol (E1520), spirit metilat industrial, alcool izopropilic, soluție de amoniac concentrată, hidroxid de potasiu (E525).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC transparent sau blistere din PVC/PVDC alb-opac sigilate cu folie de aluminiu. Fiecare ambalaj conține 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 sau 500 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5124/2012/01-34
5125/2012/01-34

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Octombrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024