

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține fluconazol 2 mg.

Un flacon cu 50 ml soluție perfuzabilă conține fluconazol 100 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: Fiecare ml conține clorură de sodiu 9 mg (echivalent cu sodiu 0,154 mmoli, respectiv 3,54 mg sodiu) (vezi pct. 4.4.)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Fluctobar este indicat la adulți pentru tratamentul:

- Meningitei criptococice (vezi pct. 4.4).
- Coccidiomicozei (vezi pct. 4.4).
- Candidozei invazive.
- Candidozei mucoaselor, inclusiv candidozei orofaringiene, candidozei esofagiene, candiduriei și candidozei cutaneomucoase cronice.
- Candidozei orale atrofice cronice (stomatitei induse de proteza dentară) dacă igiena dentară sau tratamentul local sunt insuficiente.

Fluctobar este indicat la adulți pentru prevenirea:

- Recidivelor meningitei criptococice la pacienții cu risc mare de reparație.
- Recidivelor candidozei orofaringiene sau candidozei esofagiene la pacienții infectați cu HIV, care prezintă risc crescut de recădere.

- Infecțiilor cu *Candida* la pacienții cu netropenie prelungită (cum sunt pacienții cu neoplazii hematologice tratați cu medicamente chimioterapice sau pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1)).

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

Fluctobar este utilizat în tratamentul candidozei mucoaselor (candidozei orofaringiene, candidozei esofagiene), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienții imunodeprimați. Fluctobar poate fi utilizat ca tratament de întreținere 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 modificat 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	
Criptocoză	- Tratamentul meningitei criptococice.	Doza de încărcare: 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 200 mg - 400 mg o dată pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni. În infecțiile care 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, la o doză de 200 mg pe zi
Coccidioidomicoză		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.

Indicații terapeutice		Doza	Durata tratamentului
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 până la 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg o dată pe zi	7 până la 21 de 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 până la 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 atrofică cronică	50 mg o dată pe zi	14 zile
	- Candidoză cutaneomucoasă cronică	50 mg - 100 mg o dată pe zi	Până la 28 de zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi în funcție atât de severitatea infecției cât și de deprimarea imunitară și infecția de fond.
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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dozele se vor ajusta conform funcției renale (vezi pct. *Pacienți cu insuficiență renală*).

Pacienți cu insuficiență renală

Fluctobar 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 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. Dozele de 100, 200 și 400 mg administrate la adulți sunt echivalente cu dozele de 3, 6 și 12 mg/kg utilizate la copii și duc la o expunere sistemică comparabilă.

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

Fluconazolul se excretă mai lent la nou-născuți.

Există un număr mic de date farmacocinetice care susțin această schemă terapeutică 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 cea utilizată în cazul sugarilor, copiilor mici și copiilor, în mg/kg, la interval de 72 de ore	Nu trebuie depășită doza maximă de 12 mg/kg la interval de 72 de ore
Nou-născuți la termen (15 până la 27 de zile)	Doza administrată este aceeași ca cea utilizată în cazul sugarilor, copiilor mici și copiilor, în mg/kg, la interval de 48 de ore	Nu trebuie depășită doza maximă de 12 mg/kg la interval de 48 de ore

Mod de administrare

Fluctobar 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.

Perfuzia intravenoasă trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 10 ml/minut. Fluctobar în această formă farmaceutică este diluat în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), cantitatea de soluție perfuzabilă care conține fluconazol 100 mg (flacon a 50 ml) conținând câte 7,5 mmoli Na⁺ și 7,5 mmoli Cl⁻. Deoarece Fluctobar este disponibil sub formă de soluție diluată de clorură de sodiu, la pacienții cu restricție de sodiu sau lichide trebuie luat în considerare acest fapt atunci când se stabilește viteza de administrare a soluției.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Pe baza rezultatelor unui studiu de interacțiuni medicamentoase în care s-au utilizat doze repetate, este contraindicată administrarea de terfenadină la pacienții tratați cu Fluctobar în doze repetate de 400 mg sau mai mari pe zi. La pacienții tratați cu fluconazol este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450, cum sunt cisapridă, astemizol, pimozidă, chinidină și eritromicină (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, Fluctobar nu trebuie utilizat pentru tratamentul *tinea capitis*.

Criptococoză

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

Micoze endemice profunde

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

Aparatul renal

Fluctobar 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 hepatobiliar

Fluctobar trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică.

Tratamentul cu fluconazol a fost asociat cu rare cazuri de toxicitate hepatică severă, uneori letală, în special la pacienți cu afecțiuni preexistente severe. 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. În general, hepatotoxicitatea fluconazolului a fost reversibilă la întreruperea tratamentului.

Pacienții care prezintă valori anormale ale testelor hepatice în timpul tratamentului cu fluconazol trebuie monitorizați atent, pentru a se observa eventuala apariție a unor afecțiuni hepatice mai severe. Pacientul trebuie informat cu privire la simptomele caracteristice afectării hepatice severe (astenie severă, anorexie, greață persistentă, vărsături și icter). Administrarea fluconazolului trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie să se adreseze medicului.

Aparat cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. Fluconazolul determină prelungirea intervalului QT prin inhibarea potențialului canalelor de potasiu (I_{Kr}). Prolungirea 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 de torsadă a vârfulilor la pacienții cărora li s-a administrat fluconazol. Acești pacienți erau în evidențele medicale cu afecțiuni grave, prezentau factori de risc multipli, cum sunt afecțiuni cardiace organice, dezechilibre electrolitice și utilizau concomitent medicamente cu potențial iatrogen. Pacienții cu hipokaliemie și insuficiență cardiacă avansată prezintă un risc crescut de apariție a aritmiei ventriculare și *torsada vârfulilor*, ce pun viața în pericol.

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

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

Halofantrină

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

Reacții adverse cutanate

În timpul tratamentului cu fluconazol, unii pacienți au dezvoltat rar reacții cutanate exfoliative, cum sunt 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 atribuibilă 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 tratați cu Fluctobar, care utilizează concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust metabolizate pe calea CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Terfenadină

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

Excipienți

Fluctobar conține 177 mg sodiu în 50 ml, fapt ce trebuie luat în considerare la pacienții cu dietă de sodiu controlată.

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 impuse de apariția unor aritmii grave, secundare prelungirii intervalului QTc la pacienții tratați cu azoli antifungici care utilizau concomitent terfenadină. Într-un studiu în care s-a administrat fluconazol în doză zilnică de 200 mg nu s-a observat prelungirea intervalului QTc. Într-un alt studiu în care s-a administrat fluconazol în doze zilnice de 400 mg și 800 mg s-a demonstrat că administrarea concomitentă de terfenadină și fluconazol în doze de 400 mg pe zi sau mai mari, determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a terfenadinei. Este contraindicată administrarea concomitentă de fluconazol în doze de 400 mg sau mai mari (vezi pct. 4.3) cu terfenadină. Administrarea concomitentă de fluconazol în doze zilnice mai mici de 400 mg și terfenadină trebuie monitorizată cu atenție.

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

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

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

Eritromicină: Administrarea concomitentă de fluconazol și eritromicină poate crește riscul apariției cardiotoxicității (prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor) și poate duce la moarte subită de etiologie 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, determinată de efectul inhibitor asupra CYP3A4. Administrarea concomitentă de fluconazol și halofantrină poate crește riscul apariției cardiotoxicității (prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor) și poate duce la moarte subită de etiologie 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.

Studiile de interacțiune au arătat că absorbția fluconazolului nu este influențată clinic semnificativ, în cazul administrării concomitente cu alimente, cimetidină, antiacide sau după iradierea totală 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 substanțe metabolizate pe calea CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4, administrate concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării concomitente a acestor substanțe, iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit 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 din cauza inhibării metabolizării warfarinei pe calea CYP2C9.

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

Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu midazolam, triazolam: După administrarea orală de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale 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 plasmatice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină, în funcție de valorile raportului concentrație plasmatică/efect terapeutic.

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

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

Ciclofosamidă: Tratamentul concomitent cu ciclofosamidă și fluconazol determină creșterea bilirubinemiei și creatininemiei. Cele două medicamente pot fi administrate concomitent dacă se acordă atenție deosebită riscului de creștere a bilirubinemiei și creatininemiei.

Fentanil: A fost raportat un caz letal, posibil determinat de o interacțiune între fentanil și fluconazol. În plus, fluconazolul a determinat întârzierea semnificativă a eliminării fentanilului la voluntari sănătoși. Concentrațiile plasmatice crescute de fentanil pot determina apariția deprimării respiratorii. Pacienții trebuie monitorizați atenți 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, cum sunt atorvastatina și simvastatina sau pe calea CYP2C9, cum este fluvastatina (metabolismul hepatic al statinei este scăzut), crește riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei (doză-dependent). Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rabdomioliză și trebuie monitorizată concentrația plasmatică de creatin kinază. Tratamentul cu inhibitori de HMG CoA reductază trebuie întrerupt dacă se observă o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a creatin kinazei sau dacă este diagnosticată sau se suspectează apariția miopatiei/rabdomiolizei. 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 plasmatice 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 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 pe zi), ASC a ciclosporinei a crescut de 1,8 ori. Această administrare concomitentă se poate utiliza dacă se reduce doza de ciclosporină, în funcție de concentrația plasmatică a ciclosporinei.

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

Sirolimus: Fluconazolul crește concentrația plasmatică a sirolimusului, probabil prin inhibarea metabolizării sirolimusului pe calea CYP3A4 și glicoproteinei P. Această administrare concomitentă se poate utiliza dacă se ajustează doza de sirolimus, în funcție de raportul efect terapeutic/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. Concentrațiile plasmatice crescute de tacrolimus au fost asociate cu nefrotoxicitate. Se recomandă scăderea dozei administrate oral de tacrolimus, în funcție de concentrația plasmatică.

Losartan: Fluconazolul inhibă metabolizarea losartanului la metabolitul său activ (E-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 plasmatice a metadonei. Poate fi necesară ajustarea dozei de metadonă.

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

Deși nu s-a studiat în mod specific, fluconazolul poate determina creșterea expunerii sistemice la alte AINS metabolizate pe calea CYP2C9 (de exemplu: naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Este recomandată monitorizarea frecventă a reacțiilor adverse și a toxicității AINS. Poate fi necesară ajustarea dozelor 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 corticosuprarenală acută la întreruperea unui tratament cu fluconazol cu durată de 3 luni. Oprirea administrării fluconazolului a determinat, probabil, o creștere a activității CYP3A4 și creșterea metabolizării prednisonului. La întreruperea administrării fluconazolului, pacienții care urmează tratament de lungă durată cu fluconazol și prednison trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de insuficiență corticosuprarenaliană.

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

Saquinavir: Fluconazolul determină creșterea cu aproximativ 50% a ASC și cu aproximativ 55% a C_{max} , din cauza inhibării metabolizării hepatice a saquinavirului pe calea CYP3A4 și inhibării glicoproteinei P. Nu s-a studiat interacțiunea cu asocierea 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 cu administrare orală (de exemplu clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă) utilizate concomitent, la voluntari sănătoși.

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

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 depistarea semnelor 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 utilizat concomitent acid all-trans retinoic (o formă acidă a vitaminei A) și fluconazol și a prezentat reacții adverse la nivelul SNC sub forma pseudotumorii *cerebri*, care au dispărut după întreruperea tratamentului cu fluconazol. Această administrare concomitentă se poate utiliza, dar trebuie avută în vedere incidența reacțiilor adverse la nivelul SNC.

Voriconazol (inhibitor al CYP2C9, 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 ASC a voriconazolului cu o medie de 57% (ÎI 90%: 20%, 107%), respectiv 79% (ÎI 90%: 40%, 128%). Nu au fost stabilite

dozele mai mici și/sau frecvența mai mică a administrării voriconazolului și fluconazolului care să elimine acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului dacă voriconazolul se administrează după fluconazol.

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

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

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

Pacienții trebuie atenționați asupra faptului că în timpul tratamentului cu Fluctobar 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 medicamentului 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, creștere a valorilor serice ale alanil aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și erupții cutanate tranzitorii.

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Fluctobar, 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	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie	
Tulburări psihice		Somnolență, insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeală, disgeuzie	Tremor	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
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, xerostomie		
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creștere a concentrațiilor plasmaticice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), tulburări 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)
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

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

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Au existat raportări privind supradozajul cu Fluctobar. 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 o substanță antifungică triazolică. 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-sterol se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol din 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 modifică concentrațiile plasmatice ale testosteronului la bărbați sau concentrațiile steroizilor la femeile aflate la vârsta fertilă.

Administrarea de fluconazol în doze de 200 mg până la 400 mg pe zi nu prezintă niciun efect clinic semnificativ asupra concentrației plasmatice de steroizi endogeni sau asupra răspunsului stimulat de ACTH la voluntari sănătoși de sex masculin. Studiile de interacțiune cu antipirină arată că administrarea de doze unice sau repetate de 50 mg fluconazol nu influențează 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 dermatitidis*, *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 plasmatice obținute după administrarea intravenoasă. Absorbția după administrarea orală nu este influențată 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 plasmatică de la starea de echilibru începând din ziua a 2-a.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este aproximativ egal cu 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 de 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 administrată 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 de 5,8 $\mu\text{g/g}$. La doza de 150 mg administrată 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 utilizarea celei de doua doze era încă de 7,1 $\mu\text{g/g}$.

După 4 luni de administrare a dozei de 150 mg o dată pe săptămână, concentrația de fluconazol în unghii a fost de 4,05 $\mu\text{g/g}$ în unghiile sănătoase și de 1,8 $\mu\text{g/g}$ în unghiile afectate; concentrația de fluconazol era încă măsurabilă 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 prin eliminare 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 prin eliminare 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 plasmatică prin eliminare 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 cu durata 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 și adolescenți

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 din cauza unei modificări a formei farmaceutice pe o parte din durata studiului. Au fost disponibile date suplimentare datorită unui studiu cu medicament folosit ca tratament de ultima instanță..

După administrarea fluconazolului în doză de 2-8 mg/kg la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 15 ani, pentru fiecare 1 mg/kg unitate de doză s-a obținut ASC de aproximativ 38 μg·ora/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 i.v. a unei doze unice de 3 mg/kg 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 interval 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 de 47 (limite 27-68) în ziua a 13-a. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (μg·ora/ml) a fost de 271 (limite 173-385) în ziua 1 și a crescut până la o valoare medie de 490 (limite 292-734) în ziua a 7-a, apoi a scăzut până la o valoare medie de 360 (167-566) în ziua a 13-a. Volumul de distribuție (ml/kg) a fost de 1183 (limite 1070-1470) în ziua 1 și a crescut în timp până la o valoare medie de 1184 (limite 510-2130) în ziua a 7-a și 1328 (limite 1040-1680) în ziua a 13-a.

Date farmacocinetice la vârstnici

Într-un studiu privind proprietățile farmacocinetice efectuat la 22 de persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mare s-a administrat fluconazol pe cale orală în doză unică de 50 mg. Zece dintre acești

pacienți au utilizat tratament concomitent cu diuretice. C_{max} a fost de $1,54 \cdot \mu\text{g/ml}$ și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \cdot \text{oră/ml}$ și valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 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-ului renal al fluconazolului (0,124 ml/min/kg) la persoanele vârstnice au fost în general mai mici decât cele observate la 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 mg/kg și zi, 5 mg/kg și zi sau 10 mg/kg și zi (aproximativ de 2-7 ori mai mari decât doza recomandată la om). Șobolanii masculi tratați cu doze de 5 mg/kg și zi și 10 mg/kg și zi au prezentat o incidență crescută a adenomului hepatocelular.

Mutagenza

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 citogenza *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 mg/kg, 10 mg/kg sau 20 mg/kg sau utilizare parenterală în doze de 5 mg/kg, 25 mg/kg sau 75 mg/kg.

Nu au existat efecte asupra fetoșilor la doze de 5 mg/kg 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 prelungire a 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

Clorura de sodiu

Hidroxid de sodiu

Apă pentru soluție injectabilă

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Pentru medicamentul ambalat pentru comercializare – 3 ani.

Pentru medicament după prima deschidere – a se utiliza imediat după diluare.

Orice cantitate de soluție perfuzabilă neutilizată trebuie eliminată.

Din punct de vedere microbiologic, soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 până la 8°C, decât dacă diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru medicamentul ambalat pentru comercializare – a se păstra la temperaturi sub 30°C.

Pentru medicament după diluare – a se utiliza imediat după diluare. Vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă de tip I de 50 ml cu soluție perfuzabilă, cu dop de cauciuc și capsă din aluminiu și disc de PE.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fluconazol soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

- Glucoză 5% și 20% soluție perfuzabilă
- Soluție Ringer
- Soluție Ringer lactat (soluție Hartmann)
- Soluție de clorură de potasiu în glucoză 5%
- Bicarbonat de sodiu 4,2% și 5% soluție perfuzabilă
- Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă
- Dialaflex (soluție pentru dializă intraperitoneală 6,36%)
- Aminofusin / Aminosyn 3,5%

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

Soluția perfuzabilă este pentru o singură utilizare.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rual Farm SRL

Str. Ioviță nr.12, Bl. P14, Sc. 1, Ap. 13, Sector 5, 050686 București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15328/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024

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