

### **ANEXA III**

#### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Notă: Acest RCP, etichetarea și prospectul reprezintă versiunea în vigoare la data deciziei Comisiei Europene.

După decizia Comisiei Europene, autoritățile competente ale Statelor Membre, în legătură cu Statul Membru de referință, vor actualiza informațiile referitoare la produs, după cum este necesar. Prin urmare, este posibil ca acest RCP, etichetarea și prospectul să nu reprezinte neapărat textul actual.

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 150 mg capsule

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține fluconazol 150 mg.

Excipienți: fiecare capsulă conține și lactoză monohidrat 149,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

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 la adulți (vezi pct. 5.1):

- Candidoza vaginală acută când tratamentul local nu este indicat.
- *Balanitai candidozică* când tratamentul local nu este indicat.

Tratamentul poate fi instituit înainte de a afla rezultatul culturilor sau al altor analize de laborator; totuși, odată ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecțios va fi ajustat corespunzător.

Trebuie luate în considerare recomandările ghidurilor oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antimicotice.

### 4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doză unică de 150 mg.

Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici*

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

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date suficiente privind pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare fluconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea în indicația candidoză genitală nu au fost stabilite la copii și adolescenți. Datele 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.

#### Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi și administrate independent de momentul meselor.

### **4.3. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului (vezi 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**

#### Aparatul renal

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

#### Sistemul hepato-biliar

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.

#### Aparat cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și *torsada 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.

La pacienții cu astfel de 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. Pacienții cu SIDA prezintă o tendință mai crescută la reacții cutanate severe la multe medicamente. Dacă apare erupție cutanată tranzitorie atribuită fluconazolului, la un pacient tratat pentru o infecție fungică superficială, se va întrerupe tratamentul cu fluconazol. Dacă pacienții cu infecții fungice invazive sau sistemice dezvoltă erupție cutanată tranzitorie, vor fi monitorizați cu atenție și în cazul apariției leziunilor *buloase* sau a *eritemului* polimorf, tratamentul cu fluconazol va fi întrerupt.

#### Hipersensibilitate

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

#### Citocromul P450

Fluconazolul este un inhibitor potent al CYP2C9 și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu 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).

#### Excipienți

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

### **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 plasmatică 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 pacienții 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 plasmatică a terfenadinei. Este contraindicată folosirea concomitentă de fluconazol, în doze de 400 mg sau mai mari (vezi pct. 4.3), cu terfenadină. Administrarea concomitentă de fluconazol în doze zilnice mai mici de 400 mg și terfenadină trebuie monitorizată cu atenție.

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

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

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

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

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente nu este recomandată:

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

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente necesită precauție și ajustarea dozelor:

Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

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

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

Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor potent al izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP) și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al izoenzimei CYP2C19. În plus față de interacțiunile observate/studiate menționate mai jos, există riscul creșterii concentrației plasmatice a altor compuși metabolizați pe calea CYP2C9 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestor asocieri iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al acestuia (vezi pct. 4.3).

Alfentanil: În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (400 mg) și alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 μg/kg) la voluntari sănătoși, ASC<sub>10</sub> a alfentanilului a crescut de 2 ori, probabil prin inhibarea CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de alfentanil.

Amitriptilină, nortriptilină: Fluconazolul potențează efectul amitriptilinei și nortriptilinei. Trebuie luată în considerare determinarea concentrațiilor plasmatice ale 5-nortriptilinei și/sau S-amitriptilinei la începutul

tratamentului concomitent și apoi după o săptămână. Poate fi necesară ajustarea dozei de amitriptilină/nortriptilină.

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

Anticoagulante: Similar altor antifungice de tip azolic, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hemoragice (hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hematurie și melenă) asociate cu creșterea timpului de protrombină, la pacienții la care s-a administrat fluconazol concomitent cu 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. Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.

Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu midazolam, triazolam: În urma administrării orale de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor acestuia și a efectelor sale psihomotorii. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză de 200 mg și de midazolam în doză de 7,5 mg pe cale orală a determinat creșterea de 3,7 ori a ASC și de 2,2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză zilnică de 200 mg și de triazolam în doză de 0,25 mg pe cale orală a determinat creșterea de 4,4 ori a ASC și de 2,3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al triazolamului. Dacă este necesar tratament concomitent cu benzodiazepine la pacienții tratați cu fluconazol, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de benzodiazepine iar pacienții trebuie atent supravegheați.

Carbamazepină: Fluconazolul inhibă metabolizarea carbamazepinei, fiind observată o creștere cu 30% a concentrațiilor serice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină în funcție de valorile concentrație/efect.

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

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

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

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

Inhibitori de HMG CoA reductază: În cazul administrării concomitente de fluconazol și inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați pe calea CYP3A4, precum atorvastatină și simvastatină sau pe calea CYP2C9, precum fluvastatină, crește riscul apariției miopatiei și rbdomiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rbdomioliză 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/rbdomiolizei.

### 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.

**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 prelungeste timpul de înjumătățire plasmatică al sulfonilureicelor orale (de exemplu clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă) administrate concomitent, la voluntari sănătoși.

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

Teofilină: Într-un studiu de interacțiune placebo-controlat, administrarea a 200 mg fluconazol timp de 14 zile a avut ca rezultat scăderea cu 18% a clearance-ului plasmatic mediu al teofilinei. Pacienții tratați cu doze mari de teofilină sau la care din alte motive există un risc crescut de toxicitate la teofilină, trebuie supravegheați pentru a evidenția semnele de toxicitate în timpul tratamentului concomitent cu fluconazol. Terapia trebuie modificată corespunzător, dacă aceste semne apar.

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

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

Voriconazol: (inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4): Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală (400 mg la 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la 12 ore timp de 2,5 zile) și a fluconazolului pe cale orală (400 mg pe zi în prima zi, urmată de 200 mg la 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși de sex masculin a determinat creșterea  $C_{max}$  și a ASCr 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, încrucișat, triplu încrucișat la 18 subiecți sănătoși s-a evaluat efectul administrării unei doze orale unice de 1200 mg azitromicină asupra farmacocineticii fluconazolului administrat pe cale orală în doză unică de 800 mg, precum și efectul fluconazolului asupra farmacocineticii azitromicinei. Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative între fluconazol și azitromicină.

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

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

#### 4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

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

Au fost raportate anomalii congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazia urechilor, fontanelă anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală) la sugarii ai căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400-800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste anomalii și tratamentul cu fluconazol este neclară.

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

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

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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

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

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Diflucan, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ); foarte rare ( $< 1/10,000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatic		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>			Torsada vârfulilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.4)	Erupție iatrogenă (vezi pct. 4.4), urticarie (vezi pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică, (vezi pct. 4.4), sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Mialgie	
<b>Tulburări generale și la locul de administrare</b>		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră	

#### Copii și adolescenți

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

## 4.9. Supradozaj

Au existat rapoartări privind supradozajul medicamentului Diflucan, fiind raportate halucinații și comportament paranoid.

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

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

#### Clasificare ATC

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 cele mai frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă o gamă largă de sensibilitate în timp ce *C. krusei* este rezistentă la fluconazol.

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

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

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

#### Mecanism de rezistență

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

Au fost raportate cazuri de suprainfecții cu specii de *Candida* altele decât *Candida albicans*, adesea rezistente natural la fluconazol (de exemplu, *Candida krusei*). Aceste cazuri pot necesita tratamente antifungice alternative.

#### Valori prag (conform EUCAST)

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) a sensibilității *in vitro* și a răspunsului clinic, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing - Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene - Subcomitetul pentru Testarea Sensibilității Antifungice) a determinat valorile prag ale fluconazolului pentru speciile de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-versiunea 2). Acestea au fost împărțite în valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii, și valori prag legate de specie, pentru speciile care produc cel mai frecvent infecții la om. Aceste valori prag sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Medicamentul antimicotic	Valori prag legate de specie (S<math>\leq</math>R>)					Valori critice fără legătură cu specia <sup>A</sup> S<math>\leq</math>R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensibil, R = Rezistent

A = Valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii. Se utilizează doar pentru speciile care nu prezintă valori prag specifice.

-- = Testarea sensibilității nu este recomandată deoarece speciile nu sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

IE = Nu există dovezi suficiente că speciile în discuție sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

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

### Absorbție

După administrarea orală, fluconazolul este bine absorbit și concentrațiile plasmatice (biodisponibilitatea sistemică) sunt de peste 90% din concentrațiile obținute prin administrare intravenoasă. Absorbția orală nu este afectată de ingestia concomitentă de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime în condiții de repaus alimentar apar între 0,5 și 1,5 ore de la administrare. Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza administrată. 90% din concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru sunt obținute după 4-5 zile de administrare a unei 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 µg/g, iar la 7 zile de la întreruperea tratamentului concentrația era încă 5,8 µg/g. La doza de 150 mg o dată pe săptămână, concentrația de fluconazol în stratul cornos în ziua a 7-a a fost de 23,4 µg/g, iar la 7 zile de la a doua doză era încă 7,1 µg/g.

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

#### Metabolizare

Fluconazolul este metabolizat în proporție mică. Numai 11% dintr-o doză marcată radioactiv se elimină în urină sub formă de metaboliți. Fluconazolul este un inhibitor selectiv al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (veti pct. 4.5). Fluconazolul este un inhibitor și al izoenzimei CYP2C19.

#### Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de ore. Calea principală de excreție este cea renală, aproximativ 80% din doza administrată eliminându-se în urină sub formă nemodificată. Clearance-ul fluconazolului este proporțional cu cel al creatininei. Nu există dovezi despre existența metaboliților circulanți.

Timpul lung de înjumătățire plasmatică reprezintă baza rațională pentru administrarea unei doze unice în cazul candidozei vaginale și a unei singure doze pe zi sau săptămână în celelalte indicații.

#### Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 20 ml/min) timpul de înjumătățire crește de la 30 de ore la 98 de ore. Prin urmare este necesară ajustarea dozei. Fluconazolul este eliminat prin hemodializă și într-o măsură mai mică prin dializă peritoneală. O ședință de hemodializă de 3 ore scade concentrația plasmatică cu aproximativ 50%.

#### Proprietăți farmacocinetice la copii

Datele de farmacocinetică au fost evaluate la 113 pacienți copii și adolescenți în 5 studii clinice; 2 studii cu doză unică, 2 studii cu doze repetate și un studiu la nou-născuți prematuri. Datele unuia dintre studii nu au putut fi interpretate datorită unei modificări în cadrul formulării pe o parte din durata studiului. Date suplimentare au fost disponibile datorită unui studiu cu medicament furnizat gratuit.

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

Experiența cu fluconazol la nou-născuți este limitată la unele studii privind farmacocinetica la nou-născuți prematuri. Vârsta medie la administrarea primei doze a fost de 24 ore (limite 9-36 ore), iar greutatea medie la naștere a fost de 0,9 kg (limite 0,75-1,10 kg) la 12 nou-născuți prematuri cu o durată a gestației de aproximativ 28 săptămâni. Șapte pacienți au parcurs protocolul până la final; au fost administrate un număr maxim de 5 perfuzii intravenoase cu fluconazol în doză de 6 mg/kg, la intervale de 72 ore. Tipul mediu de înjumătățire plasmatică (ore) a fost de 74 (limite 44-185) în ziua 1, valoare care a scăzut în timp până la o medie de 53 (limite 30-131) în ziua a 7-a și respectiv 47 (limite 27-68) în ziua a 13-a. Aria de sub 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 nu prezintă relevanță pentru utilizarea clinică.

#### Carcinogenitatea

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

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan după administrare orală în doze zilnice de 5, 10 sau 20 mg/kg sau parenterală în doze de 5, 25 sau 75 mg/kg.

Nu au existat efecte fetale la doze de 5 sau 10 mg/kg; la doze de 25 mg/kg, 50 mg/kg și mai mari s-au observat creșterea numărului de cazuri cu variante anatomice fetale (coaste supranumerare, dilatarea pelvisului renal), precum și întârzieri în osificare. La doze cuprinse între 80 mg/kg și 320 mg/kg a crescut letalitatea embrionară la șobolan și anomaliile fetale au inclus coaste ondulate, palatoschizis și osificare cranio-facială anormală.

La administrarea pe cale orală în doze de 20 mg/kg, debutul travaliului a fost ușor întârziat iar la administrarea intravenoasă în doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg s-au observat, la câteva femele, distocie și prelungirea travaliului. La aceste doze, tulburările la naștere s-au manifestat printr-o ușoară creștere a numărului de pui născuți morți și printr-o scădere a supraviețuirii nou-născuților. Efectele asupra 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:

Gelatină  
Dioxid de titan (E171)  
Patent blue V (E131)

Cerneală de inscripționare:

Shellac, oxid negru de fer, alcool N-butilic, etanol anhidru, apă purificată, propilenglicol, spirt metilat industrial, alcool izopropilic, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu.

**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**

Capsule 150 mg: cutii cu blistere transparente din PVC sau blistere alb-opac din PVC/PVDCcu folie de aluminiu ca suport.

Fiecare ambalaj conține 1 capsulă.

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

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

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

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenției}

[A se completa la nivel național].



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 50 mg, capsule  
Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 100 mg, capsule  
Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 150 mg, capsule  
Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 200 mg, capsule

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține fluconazol 50 mg.

Excipienți: fiecare capsulă conține și lactoză monohidrat 49,70 mg

Fiecare capsulă conține fluconazol 100 mg.

Excipienți: fiecare capsulă conține și lactoză monohidrat 99,41 mg

Fiecare capsulă conține fluconazol 150 mg.

Excipienți: fiecare capsulă conține și lactoză monohidrat 149,12 mg

Fiecare capsulă conține fluconazol 200 mg.

Excipienți: fiecare capsulă conține și lactoză monohidrat 198,82 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

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 100 mg prezintă corp alb și capac albastru inscripționat cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-100". Mărimea capsulei este nr. 2.

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.

Capsula de 200 mg prezintă corp alb și capac roșu închis inscripționat cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-200". Mărimea capsulei este nr. 0.

## 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 unguium* (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 cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere.
- Reducerea incidenței candidozei vaginale recurente (cu minimum 4 episoade pe an)
- Infecțiilor cu *Candida* la pacienții cu netropenie 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
<b>Criptococoză</b>	- Tratamentul meningitei criptococice.	Doza de încărcare: 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 200 mg - 400 mg pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni. În infecțiile ce pot pune viața în pericol, doza zilnică poate fi crescută la 800 mg.
	- Terapie de întreținere pentru prevenirea recăderilor în meningita criptococică la pacienții care prezintă risc crescut de recădere.	200 mg pe zi	Nelimitată, utilizând o doză de 200 mg pe zi
<b>Coccidioidomicoză</b>		200 mg - 400 mg	11 luni până la 24 de luni sau mai mult, în funcție de pacient. Se pot administra doze de 800 mg pe zi în cazul anumitor infecții și în special în afecțiunile meningiene.
<b>Candidoză invazivă</b>		Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 400 mg pe zi	În general, durata recomandată pentru tratamentul candidemiei este de 2 săptămâni după primul rezultat negativ al culturilor de sânge și după dispariția semnelor și simptomelor de candidemie.

<b>Indicații terapeutice</b>	<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>	
<b>Tratamentul candidozelor mucoaselor</b>	- Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare: 200 mg - 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg până la 200 mg pe zi	7 până la 21 zile (până la remisia candidozei orofaringiene). Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză esofagiană	Doza de încărcare: 200 mg - 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg pe zi	14 până la 30 zile, (până la remisia candidozei esofagiene). Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidurie	200 mg - 400 mg pe zi	7 până la 21 zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză cronică atrofică	50 mg pe zi	14 zile
	- Candidoză cronică cutaneomucoasă	50 mg - 100 mg pe zi	Maximum 28 de zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi în funcție de severitatea infecției cât și de deprimarea imunitară și infecția de fond.
<b>Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere</b>	- Candidoza orofaringiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
	- Candidoza esofagiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	
<b>Candidoza genitală</b>	- 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.

<b>Indicații terapeutice</b>		<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>
<b>Dermatomicoze</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infecții cu <i>candida</i>	150 mg o dată pe săptămână sau 50 mg o dată pe zi	2 până la 4 săptămâni; în cazul <i>tinea pedis</i> tratamentul poate dura până la 6 săptămâni.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg – 400 mg o dată pe săptămână	1 până la 3 săptămâni
		50 mg o dată pe zi	Durata tratamentului: 2 până la 4 săptămâni
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onicomicoză</i> )	150 mg o dată pe săptămână	Tratamentul trebuie continuat până când unghia infectată este înlocuită (până când crește unghia neinfectată). Creșterea unghiilor de la mâini și de la picioare are loc în mod normal în 3 până la 6 luni, respectiv, în 6 până la 12 luni. Totuși, viteza de creștere poate varia mult interindividual și în funcție de vârstă. După succesul tratamentului în infecțiile cronice de lungă durată, este posibil ca uneori unghiile să rămână desfigurate.
<b>Prevenirea infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită</b>		200 mg - 400 mg	Tratamentul trebuie început la câteva zile înainte de debutul așteptat al neutropeniei și continuat timp de 7 zile după recuperarea din neutropenie după ce numărul neutrofilelor crește peste 1000 celule pe mm <sup>3</sup> .

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

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

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv copii și adolescenți) la care se administrează doze 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:

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

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

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date suficiente privind pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare fluconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

#### Copii și adolescenți

La copiii 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 copiii și adolescenți cu insuficiență renală (pentru “*Nou-născuți la termen*” care, frecvent, prezintă imaturitate renală primară, vezi mai jos).

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

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

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

În funcție de greutate și dezvoltarea la pubertate, medicul va stabili schema de administrare corespunzătoare (cea pentru adulți sau cea pentru copii). Din datele clinice s-a observat un clearance mai mare al fluconazolului la copii față de adulți. Doze de 100, 200 și 400 mg la adulți corespund 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).

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

#### Mod de administrare

Diflucan se poate administra atât pe cale orală, cât și în perfuzie intravenoasă, alegerea căii de administrare depinzând de starea clinică a pacientului. La trecerea de la calea de administrare intravenoasă la calea de administrare orală sau *invers*, nu este necesară modificarea dozei zilnice.

Capsulele trebuie înghițite întregi și independent de momentul meselor.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului (vezi pct. 6.1).

Este contraindicată administrarea concomitentă de terfenadină la pacienții care sunt în tratament cu 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*.

##### 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, 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).

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

#### Aparat cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și *torsadă a vârfurilor* la pacienți cărora li s-a administrat 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.

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

#### Halofantrină

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

#### Reacții adverse cutanate

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

#### Hipersensibilitate

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

#### Citocromul P450

Fluconazolul este un inhibitor potent al CYP2C9 și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu 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).

#### Excipienți

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



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

### Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente necesită precauție și ajustarea dozelor:

#### Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

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

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

#### Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor potent al izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP) și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al izoenzimei CYP2C19. În plus față de interacțiunile observate/studiate menționate mai jos, există riscul creșterii concentrației plasmatice a altor compuși metabolizați pe calea CYP2C9 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestor asocieri iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al acestuia (vezi pct. 4.3).

Alfentanil: În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (400 mg) și alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 μg/kg) la voluntari sănătoși, ASC<sub>10</sub> a alfentanilului a crescut de 2 ori, probabil prin inhibarea CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de alfentanil.

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

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

Anticoagulante: Similar altor antifungice de tip azolic, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hemoragice (hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hematurie și melenă) asociate cu creșterea timpului de protrombină, la pacienții la care s-a administrat fluconazol concomitent cu 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. Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.

Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu: midazolam, triazolam: În urma administrării orale de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor acestuia și a efectelor sale psihomotorii. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză de 200 mg și de midazolam în doză de 7,5 mg pe cale orală a determinat creșterea de 3,7 ori a ASC și de 2,2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză zilnică de 200 mg și de triazolam în doză de 0,25 mg pe cale orală a determinat creșterea de 4,4 ori a ASC și de 2,3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al triazolamului. Dacă este necesar tratament concomitent cu benzodiazepine la pacienții tratați cu fluconazol, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de benzodiazepine iar pacienții trebuie atent supravegheați.

Carbamazepină: Fluconazolul inhibă metabolizarea carbamazepinei, fiind observată o creștere cu 30% a concentrațiilor serice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină în funcție de valorile concentrație/efect.

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

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

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

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

Inhibitori de HMG CoA reductază: În cazul administrării concomitente de fluconazol și inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați pe calea CYP3A4, precum atorvastatină și simvastatină sau pe calea CYP2C9, precum fluvastatină, crește riscul apariției miopatiei și rbdomiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rbdomioliză 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/rbdomiolizei.

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.

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 prelungeste timpul de înjumătățire plasmatică al sulfonilureicelor orale (de exemplu clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă) administrate concomitent, la voluntari sănătoși. În timpul administrării concomitente se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei și scăderea corespunzătoare a dozei de sulfoniluree.

**Teofilină:** Într-un studiu de interacțiune placebo-controlat, administrarea a 200 mg fluconazol timp de 14 zile a avut ca rezultat scăderea cu 18% a clearance-ului plasmatic mediu al teofilinei. Pacienții tratați cu doze mari de teofilină sau la care din alte motive există un risc crescut de toxicitate la teofilină, trebuie supravegheați pentru a evidenția semnele de toxicitate în timpul tratamentului concomitent cu fluconazol. Terapia trebuie modificată corespunzător, dacă aceste semne apar.

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

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

**Voriconazol:** (inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4): Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală (400 mg la 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la 12 ore timp de 2,5 zile) și a fluconazolului pe cale orală (400 mg pe zi în prima zi, urmată de 200 mg la 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși de sex masculin a determinat creșterea  $C_{max}$  și a  $ASC_{\tau}$  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**

##### Sarcina

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

Au fost raportate anomalii congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazia urechilor, fontanelă anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală) la sugarii ai căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400-800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste anomalii și tratamentul cu fluconazol este neclară.

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

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

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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

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

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Diflucan, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ); foarte rare ( $< 1/10,000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.4)	Erupție iatrogenă (vezi pct. 4.4), urticarie (vezi pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică, (vezi pct. 4.4), sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Mialgie	
<b>Tulburări generale și la locul de administrare</b>		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră	

#### Copii și adolescenți

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

#### **4.9 Supradozaj**

Au existat raportări privind supradozajul medicamentului Diflucan, fiind raportate halucinații și comportament paranoid.

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

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

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

#### Clasificare ATC

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 plasmatică 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 Diflucan nu afectează metabolizarea acesteia.

### Sensibilitatea *in vitro*

*In vitro*, fluconazolul prezintă activitate antifungică împotriva speciilor cele mai frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă o gamă largă de sensibilitate în timp ce *C. krusei* este rezistentă la fluconazol.

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

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

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

### Mecanism de rezistență

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

Au fost raportate cazuri de suprainfecții cu specii de *Candida* altele decât *Candida albicans*, adesea rezistente natural la fluconazol (de exemplu, *Candida krusei*). Aceste cazuri pot necesita tratamente antifungice alternative.

### Valori prag (conform EUCAST)

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) a sensibilității *in vitro* și a răspunsului clinic, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing - Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene - Subcomitetul pentru Testarea Sensibilității Antifungice) a determinat valorile prag ale fluconazolului pentru speciile de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-versiunea 2). Acestea au fost împărțite în valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii, și valori prag legate de specie, pentru speciile care produc cel mai frecvent infecții la om. Aceste valori prag sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Medicamentul antimicotic	Valori prag legate de specie (S≤/R>)					Valori critice fara legatura cu specia <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensibil, R = Rezistent

A = Valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii. Se utilizează doar pentru speciile care nu prezintă valori prag specifice.

-- = Testarea sensibilității nu este recomandată deoarece speciile nu sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

IE = Nu există dovezi suficiente că speciile în discuție sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

După administrarea orală, fluconazolul este bine absorbit și concentrațiile plasmatice (biodisponibilitatea sistemică) sunt de peste 90% din concentrațiile obținute prin administrare intravenoasă. Absorbția orală nu este afectată de ingestia concomitentă de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime în condiții de repaus alimentar apar între 0,5 și 1,5 ore de la administrare. Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza administrată. 90% din concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru sunt obținute după 4-5 zile de administrare a unei 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 selectiv al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (veti pct. 4.5). Fluconazolul este un inhibitor și al izoenzimei CYP2C19.

### Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de ore. Călea principală de excreție este cea renală, aproximativ 80% din doza administrată eliminându-se în urină sub formă nemodificată. Clearance-ul fluconazolului este proporțional cu cel al creatininei. Nu există dovezi despre existența metaboliților circulanți.

Timpul lung de înjumătățire plasmatică reprezintă baza rațională pentru administrarea unei doze unice în cazul candidozei vaginale și a unei singure doze pe zi sau săptămână în celelalte indicații.

### Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 20 ml/min) timpul de înjumătățire crește de la 30 de ore la 98 de ore. Prin urmare este necesară ajustarea dozei. Fluconazolul este eliminat prin hemodializă și într-o măsură mai mică prin dializă peritoneală. O ședință de hemodializă de 3 ore scade concentrația plasmatică cu aproximativ 50%.

### Proprietăți farmacocinetice la copii

Datele de farmacocinetice au fost evaluate la 113 pacienți copii și adolescenți în 5 studii clinice; 2 studii cu

doză unică, 2 studii cu doze repetate și un studiu la nou-născuți prematuri. Datele unuia dintre studii nu au putut fi interpretate datorită unei modificări în cadrul formulării pe o parte din durata studiului. Date suplimentare au fost disponibile datorită unui studiu cu medicament furnizat gratuit.

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

Experiența cu fluconazol la nou-născuți este limitată la unele studii privind farmacocinetica la nou-născuți prematuri. Vârsta medie la administrarea primei doze a fost de 24 ore (limite 9-36 ore), iar greutatea medie la naștere a fost de 0,9 kg (limite 0,75-1,10 kg) la 12 nou-născuți prematuri cu o durată a gestației de aproximativ 28 săptămâni. Șapte pacienți au parcurs protocolul până la final; au fost administrate un număr maxim de 5 perfuzii intravenoase cu fluconazol în doză de 6 mg/kg, la intervale de 72 ore. 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 μg/ml și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost 76,4±20,3 μg·h/ml și valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 46,2 ore. Aceste valori ale parametrilor farmacocinetici sunt mai mari decât valorile similare raportate pentru voluntarii tineri sănătoși de sex masculin. Administrarea concomitentă a diureticelor nu a modificat semnificativ ASC sau  $C_{max}$ . În plus, clearance-ul creatininei (74 ml/min), procentul de medicament care se regăsește în formă nemodificată în urină (0-24 ore, 22%) și estimările clearance-ul renal al fluconazolului (0,124 ml/min/kg) la persoanele vârstnice au fost în general mai mici decât cele pentru voluntarii tineri. Astfel, modificarea farmacocineticii fluconazolului la pacienții vârstnici pare să fie corelată cu funcția renală redusă caracteristică acestei grupe.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Efectele din studiile non-clinice s-au observat doar la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea la om și nu prezintă relevanță pentru utilizarea clinică.

#### Carcinogenitatea

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

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan după administrare orală în doze zilnice de 5, 10 sau 20 mg/kg sau parenterală în doze de 5, 25 sau 75 mg/kg.

Nu au existat efecte fetale la doze de 5 sau 10 mg/kg; la doze de 25 mg/kg, 50 mg/kg și mai mari s-au observat creșterea numărului de cazuri cu variante anatomice fetale (coaste supranumerare, dilatarea pelvisului renal), precum și 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

Dioxid de titan (E171)

Patent blue V (E131)

Capsule 100 mg

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Patent blue V (E131)

Capsule 150 mg

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Patent blue V (E131)

Capsule 200 mg

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Carmin indigo (E132)

#### Cerneala de inscripționare:

Shellac, oxid negru de fer, alcool N-butilic, etanol anhidru, apă purificată, propilenglicol, spirt metilat industrial, alcool izopropilic, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu

### **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**

Capsule 50 mg și 150 mg: cutii cu blistere transparente din PVC sau blistere alb-opac din PVC/PVDC cu folie de aluminiu ca suport.

Capsule 100 mg și 200 mg: cutii cu blistere transparente din PVC sau blistere alb-opac din PVC cu folie de aluminiu ca suport.

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

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

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenției}  
[A se completa la nivel național].

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 5 mg/ml soluție orală  
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție orală conține fluconazol 5 mg.

Excipienți: fiecare ml conține de asemenea zahăr 0,1334 g și glicerol 0,9635 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie, cu o vâscozitate superioară apei.

## 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 cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere.
- Reducerea incidenței candidozei vaginale recurente (cu minimum 4 episoade pe an)
- Infecțiilor cu *Candida* la pacienții cu neutropenie prelungită (precum pacienții cu neoplazii hematologice aflați în tratament cu medicamente chimioterapice sau pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1)).

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 înstituit 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

<b>Indicații terapeutice</b>	<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>	
<b>Criptococoză</b>	- Tratamentul meningitei criptococice.	Doza de încărcare: 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 200 mg - 400 mg pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni. În infecțiile ce pot pune viața în pericol, doza zilnică poate fi crescută la 800 mg.
	- Terapie de întreținere pentru prevenirea recăderilor în meningita criptococică la pacienții care prezintă risc crescut de recădere.	200 mg pe zi	Nelimitată la o doză de 200 mg pe zi
<b>Coccidioidomicoză</b>	200 mg - 400 mg	11 luni până la 24 de luni sau mai mult, în funcție de pacient. Se pot administra doze de 800 mg pe zi în cazul anumitor infecții și în special în afecțiunile meningiene.	
<b>Candidoză invazivă</b>	Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 400 mg pe zi	În general, durata recomandată pentru tratamentul candidemiei este de 2 săptămâni după primul rezultat negativ al culturilor de sânge și după dispariția semnelor și simptomelor de candidemie.	

<b>Indicații terapeutice</b>	<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>	
<b>Tratamentul candidozelor mucoaselor</b>	- Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare: 200 mg până la 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg 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 până la 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg pe zi	14 până la 30 zile, (până la remisia candidozei esofagiene. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidurie	200 mg - 400 mg pe zi	7 până la 21 zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză cronică atrofică	50 mg pe zi	Durata tratamentului: 14 zile
	- Candidoză cronică cutaneomucoasă	50 mg - 100 mg pe zi	Maximum 28 de zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi în funcție de severitatea infecției cât și de deprimarea imunitară și infecția de fond.
<b>Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere</b>	- Candidoza orofaringiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
	- Candidoza esofagiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	
<b>Candidoza genitală</b>	- 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.

Indicații terapeutice		Doza	Durata tratamentului
<b>Dermatomicoze</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infecții cu <i>candida</i>	150 mg o dată pe săptămână sau 50 mg o dată pe zi	2 până la 4 săptămâni; în cazul <i>tinea pedis</i> tratamentul poate dura până la 6 săptămâni.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg – 400 mg o dată pe săptămână	1 până la 3 săptămâni
		50 mg o dată pe zi	Durata tratamentului: 2 până la 4 săptămâni
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onicomicoză</i> )	150 mg o dată pe săptămână	Tratamentul trebuie continuat până când unghia infectată este înlocuită (până când crește unghia neinfectată). Creșterea unghiilor de la mâini și de la picioare are loc în mod normal în 3 până la 6 luni, respectiv, în 6 până la 12 luni. Totuși, viteza de creștere poate varia mult interindividual și în funcție de vârstă. După succesul tratamentului în infecțiile cronice de lungă durată, este posibil ca uneori unghiile să rămână desfigurate.
<b>Prevenirea infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită</b>		200 mg - 400 mg	Tratamentul trebuie început la câteva zile înainte de debutul așteptat al neutropeniei și continuat timp de 7 zile după recuperarea din neutropenie după ce numărul neutrofilelor crește peste 1000 celule pe mm <sup>3</sup> .

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

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

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv copii și adolescenți) la care se administrează doze 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:



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

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

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date suficiente privind pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare fluconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

#### Copii și adolescenți

La copiii 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 copiii și adolescenți cu insuficiență renală (pentru “*Nou-născuți la termen*” care, frecvent, prezintă imaturitate renală primară, vezi mai jos).

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

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

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

În funcție de greutate și dezvoltarea la pubertate, medicul va stabili schema de administrare corespunzătoare (cea pentru adulți sau cea pentru copii). Din datele clinice s-a observat un clearance mai mare al fluconazolului la copii față de adulți. Doze de 100, 200 și 400 mg la adulți corespund 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).

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

#### Mod de administrare

Diflucan se poate administra atât pe cale orală, cât și în perfuzie intravenoasă, alegerea căii de administrare depinzând de starea clinică a pacientului. La trecerea de la calea de administrare intravenoasă la calea de administrare orală sau invers, nu este necesară modificarea dozei zilnice.

Diflucan se poate administra independent de momentul meselor.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului (vezi pct. 6.1).

Este contraindicată administrarea concomitentă de terfenadină la pacienții care sunt în tratament cu 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).

##### 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.

#### Aparat cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și *torsadă a vârfurilor* la pacienți cărora li s-a administrat 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.

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

#### Halofantrină

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

#### Reacții adverse cutanate

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

#### Hipersensibilitate

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

#### Citocromul P450

Fluconazolul este un inhibitor potent al CYP2C9 și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu 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).

#### Excipienți

Diflucan soluție orală conține glicerol. Glicerolul poate provoca dureri de cap, jenă gastrică și diaree (vezi pct. 4.8).

Diflucan soluție orală conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **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 alungirea intervalului QT și apariția, în cazuri rare, a *torsadei vârfurilor*. Administrarea concomitentă de fluconazol și astemizol este contraindicată (vezi pct. 4.3).

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

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

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

##### Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente nu este recomandată:

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

##### Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente necesită precauție și ajustarea dozelor:

Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

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

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

#### Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor potent al izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP) și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al izoenzimei CYP2C19. În plus față de interacțiunile observate/studiate menționate mai jos, există riscul creșterii concentrației plasmatice a altor compuși metabolizați pe calea CYP2C9 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestor asocieri iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al acestuia (vezi pct. 4.3).

Alfentanil: În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (400 mg) și alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 μg/kg) la voluntari sănătoși, ASC<sub>10</sub> a alfentanilului a crescut de 2 ori, probabil prin inhibarea CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de alfentanil.

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

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

Anticoagulante: Similar altor antifungice de tip azolic, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hemoragice (hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hematurie și melenă) asociate cu creșterea timpului de protrombină, la pacienții la care s-a administrat fluconazol concomitent cu 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. Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.

Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu midazolam, triazolam: În urma administrării orale de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor acestuia și a efectelor sale psihomotorii. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză de 200 mg și de midazolam în doză de 7,5 mg pe cale orală a determinat creșterea de 3,7 ori a ASC și de 2,2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză zilnică de 200 mg și de triazolam în doză de 0,25 mg pe cale orală a determinat creșterea de 4,4 ori a ASC și de 2,3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al triazolamului. Dacă este necesar tratament concomitent cu benzodiazepine la pacienții tratați cu fluconazol, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de benzodiazepine iar pacienții trebuie atent supravegheați.

Carbamazepină: Fluconazolul inhibă metabolizarea carbamazepinei, fiind observată o creștere cu 30% a concentrațiilor serice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină în funcție de valorile concentrație/efect.

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

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

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

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

**Inhibitori de HMG CoA reductază:** În cazul administrării concomitente de fluconazol și inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați pe calea CYP3A4, precum atorvastatină și simvastatină sau pe calea CYP2C9, precum fluvastatină, crește riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rabdomioliză și trebuie monitorizată concentrația de creatin kinaza. Tratamentul cu inhibitori de HMG CoA reductază trebuie întrerupt dacă se observă o creștere semnificativă a creatin kinazei sau dacă este diagnosticată sau se suspectează apariția miopatiei/rabdomiolizei.

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

**Ciclosporină:** Fluconazolul determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatice și a ASC ale ciclosporinei. În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol în doză de 200 mg pe zi și ciclosporină (2,7 mg/kg și zi), ASC a ciclosporinei a crescut de 1,8 ori. Această asociere se poate utiliza dacă se reduce doza de ciclosporină în funcție de concentrația plasmatică a ciclosporinei.

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

**Sirolimus:** Fluconazolul crește concentrația plasmatică a sirolimusului, probabil prin inhibarea metabolizării sirolimusului pe calea CYP3A4 și glicoproteinei P. Această asociere se poate utiliza dacă se ajustează doza de sirolimus în funcție de raportul efect/concentrație plasmatică.

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

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

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

**Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene:** Administrarea concomitentă de fluconazol și flurbiprofen a determinat creșterea cu 23%, respectiv cu 81% a  $C_{max}$  și ASC ale flurbiprofenului comparativ cu administrarea doar a flurbiprofenului. În mod asemănător, administrarea concomitentă de fluconazol și

ibuprofen racemic (400 mg) a determinat creșterea cu 15%, respectiv cu 82% a  $C_{max}$  și ASC ale izomerului activ din punct de vedere farmacologic [S-(+)-ibuprofen] comparativ cu administrarea doar a ibuprofenului racemic.

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

**Fenitoină:** Fluconazolul inhibă metabolizarea hepatică a fenitoinii. Administrarea concomitentă repetată de 200 mg fluconazol și 250 mg fenitoină pe cale intravenoasă a determinat creșterea cu 75% a  $ASC_{24}$  și cu 128% a  $C_{min}$  ale fenitoinii. În cazul administrării concomitente, pentru evitarea intoxicației cu fenitoină, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a fenitoinii.

**Prednison:** A fost raportat cazul unui pacient cu transplant hepatic tratat cu prednison care a dezvoltat insuficiență acută 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 frecventă a glicemiei și scăderea corespunzătoare a dozei de sulfoniluree.

**Teofilină:** Într-un studiu de interacțiune placebo-controlat, administrarea a 200 mg fluconazol timp de 14 zile a avut ca rezultat scăderea cu 18% a clearance-ului plasmatic mediu al teofilinei. Pacienții tratați cu doze mari de teofilină sau la care din alte motive există un risc crescut de toxicitate la teofilină, trebuie supravegheați pentru a evidenția semnele de toxicitate în timpul tratamentului concomitent cu fluconazol. Terapia trebuie modificată corespunzător, dacă aceste semne apar.

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

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

**Voriconazol (inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4):** Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală (400 mg la 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la 12 ore timp de 2,5 zile) și a fluconazolului pe cale orală (400 mg pe zi în prima zi, urmată de 200 mg la 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși și de sex

masculin a determinat creșterea  $C_{max}$  și a  $ASC_{\tau}$  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. Tratatamentul 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%. Înconcluzie, este puțin probabil ca administrări repetate de fluconazol, în aceste doze, să aibă vreun efect asupra eficacității contraceptivelor combinate orale.

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

##### Sarcina

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

Au fost raportate anomalii congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazia urechilor, fontanelă anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală) la sugarii ai căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400-800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste anomalii și tratamentul cu fluconazol este neclară.

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

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

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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

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

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Diflucan, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ); foarte rare ( $< 1/10,000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.4)	Erupție iatrogenă (vezi pct. 4.4), urticarie (vezi pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică, (vezi pct. 4.4), sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Mialgie	
<b>Tulburări generale și la locul de administrare</b>		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră	

#### Copii și adolescenți

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

#### **4.9 Supradozaj**

Au existat raportări privind supradozajul medicamentului Diflucan, fiind raportate halucinații și comportament paranoid.

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

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

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

#### Clasificare ATC

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 P450 din fungi, o etapă esențială în biosinteza ergosterolului fungic. Acumularea de 14 alfa-metil-steroli se corelează cu pierderea ulterioară de ergosterol în membrana celulei fungice și poate fi responsabilă pentru activitatea antifungică a fluconazolului. S-a dovedit că fluconazolul prezintă selectivitate mai mare pentru enzimele citocromului 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 plasmatică 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 cele mai frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă o gamă largă de sensibilitate în timp ce *C. krusei* este rezistentă la fluconazol.

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

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

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

### Mecanism de rezistență

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

Au fost raportate cazuri de suprainfecții cu specii de *Candida* altele decât *Candida albicans*, adesea rezistente natural la fluconazol (de exemplu, *Candida krusei*). Aceste cazuri pot necesita tratamente antifungice alternative.

### Valori prag (conform EUCAST)

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) a sensibilității *in vitro* și a răspunsului clinic, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing - Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene - Subcomitetul pentru Testarea Sensibilității Antifungice) a determinat valorile prag ale fluconazolului pentru speciile de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-versiunea 2). Acestea au fost împărțite în valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii, și valori prag legate de specie, pentru speciile care produc cel mai frecvent infecții la om. Aceste valori prag sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Medicamentul antimicotic	Valori prag legate de specie (S≤/R>)					Valori critice fara legatura cu specia <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensibil, R = Rezistent

A = Valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii. Se utilizează doar pentru speciile care nu prezintă valori prag specifice.

-- = Testarea sensibilității nu este recomandată deoarece speciile nu sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

IE = Nu există dovezi suficiente că speciile în discuție sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

După administrarea orală, fluconazolul este bine absorbit și concentrațiile plasmatice (biodisponibilitatea sistemică) sunt de peste 90% din concentrațiile obținute prin administrare intravenoasă. Absorbția orală nu este afectată de ingestia concomitentă de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime în condiții de repaus alimentar apar între 0,5 și 1,5 ore de la administrare. Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza administrată. 90% din concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru sunt obținute după 4-5 zile de administrare a unei 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 μg/g, iar la 7 zile de la întreruperea tratamentului concentrația era încă 5,8 μg/g. La doza de 150 mg o dată pe săptămână, concentrația de fluconazol în stratul cornos în ziua a 7-a a fost de 23,4 μg/g, iar la 7 zile de la a doua doză era încă 7,1 μg/g.

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

### Metabolizare

Fluconazolul este metabolizat în proporție mică. Numai 11% dintr-o doză marcată radioactiv se elimină în urină sub formă de metaboliți. Fluconazolul este un inhibitor selectiv al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (veti pct. 4.5). Fluconazolul este un inhibitor și al izoenzimei CYP2C19.

### Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de ore. Călea principală de excreție este cea renală, aproximativ 80% din doza administrată eliminându-se în urină sub formă nemodificată. Clearance-ul fluconazolului este proporțional cu cel al creatininei. Nu există dovezi despre existența metaboliților circulanți.

Timpul lung de înjumătățire plasmatică reprezintă baza rațională pentru administrarea unei doze unice în cazul candidozei vaginale și a unei singure doze pe zi sau săptămână în celelalte indicații.

### Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 20 ml/min) timpul de înjumătățire crește de la 30 de ore la 98 de ore. Prin urmare este necesară ajustarea dozei. Fluconazolul este eliminat prin hemodializă și într-o măsură mai mică prin dializă peritoneală. O ședință de hemodializă de 3 ore scade concentrația plasmatică cu aproximativ 50%.

### Proprietăți farmacocinetice la copii

Datele de farmacocinetică au fost evaluate la 113 pacienți copii și adolescenți în 5 studii clinice; 2 studii cu

doză unică, 2 studii cu doze repetate și un studiu la nou-născuți prematuri. Datele unuia dintre studii nu au putut fi interpretate datorită unei modificări în cadrul formulării pe o parte din durata studiului. Date suplimentare au fost disponibile datorită unui studiu cu medicament furnizat gratuit.

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

Experiența cu fluconazol la nou-născuți este limitată la unele studii privind farmacocinetica la nou-născuți prematuri. Vârsta medie la administrarea primei doze a fost de 24 ore (limite 9-36 ore), iar greutatea medie la naștere a fost de 0,9 kg (limite 0,75-1,10 kg) la 12 nou-născuți prematuri cu o durată a gestației de aproximativ 28 săptămâni. Șapte pacienți au parcurs protocolul până la final; au fost administrate un număr maxim de 5 perfuzii intravenoase cu fluconazol în doză de 6 mg/kg, la intervale de 72 ore. Tipul mediu de înjumătățire plasmatică (ore) a fost de 74 (limite 44-185) în ziua 1, valoare care a scăzut în timp până la o medie de 53 (limite 30-131) în ziua a 7-a și respectiv 47 (limite 27-68) în ziua a 13-a. Aria de sub 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 primit tratament concomitent cu diuretice.  $C_{max}$  a fost de 1,54 μg/ml și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost 76,4±20,3 μg·h/ml și valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 46,2 ore. Aceste valori ale parametrilor farmacocinetici sunt mai mari decât valorile similare raportate pentru voluntarii tineri sănătoși de sex masculin. Administrarea concomitentă a diureticelor nu a modificat semnificativ ASC sau  $C_{max}$ . În plus, clearance-ul creatininei (74 ml/min), procentul de medicament care se regăsește în formă nemodificată în urină (0-24 ore, 22%) și estimările clearance-ul renal al fluconazolului (0,124 ml/min/kg) la persoanele vârstnice au fost în general mai mici decât cele pentru voluntarii tineri. Astfel, modificarea farmacocineticii fluconazolului la pacienții vârstnici pare să fie corelată cu funcția renală redusă caracteristică acestei grupe.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Efectele din studiile non-clinice s-au observat doar la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea la om și nu prezintă relevanță pentru utilizarea clinică.

#### Carcinogenitatea

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

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan după administrare orală în doze zilnice de 5, 10 sau 20 mg/kg sau parenterală în doze de 5, 25 sau 75 mg/kg.

Nu au existat efecte fetale la doze de 5 sau 10 mg/kg; la doze de 25 mg/kg, 50 mg/kg și mai mari s-au observat creșterea numărului de cazuri cu variante anatomice fetale (coaste supranumerare, dilatarea pelvisului renal), precum și 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**

Zahăr

Glicerol 85%

Apă purificată

Acid citric monohidrat

Citrat de sodiu

Aromă lichidă de cireșe

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

După prima deschidere, Diflucan poate fi utilizat timp de maximum 30 de zile.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Un flacon din sticlă brună de clasă III, de capacitate 180 ml, închis cu capac din aluminiu prevăzut cu filet.

Este furnizată și o măsură dozatoare a 20 ml.

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

Nu utilizați medicamentul dacă observați semne de deteriorare, precum miros neobișnuit, modificarea culorii medicamentului, particule vizibile sau cristalizare vizibilă.

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

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenției}  
[A se completa la nivel național].

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală  
Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală  
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, 1 ml suspensie orală conține fluconazol 10 mg.  
Excipienți: fiecare ml de suspensie reconstituită conține zahăr 0,58 g.

După reconstituire, 1 ml suspensie orală conține fluconazol 40 mg.  
Excipienți: fiecare ml de suspensie reconstituită conține zahăr 0,55 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere pentru suspensie orală, albă până la aproape albă, care după reconstituire conduce la o suspensie albă până la aproape albă, cu aromă de portocală.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

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

Diflucan este indicat la adulți pentru tratamentul:

- Meningitei criptococice (vezi pct. 4.4).
- Coccidiomicozei (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 unguium* (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 cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere.
- Reducerea incidenței candidozei vaginale recurente (cu minimum 4 episoade pe an)



- Infecțiilor cu Candida la pacienții cu netropenie 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

<b>Indicații terapeutice</b>		<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>
<b>Criptococoză</b>	- Tratamentul meningitei criptococice.	Doza de încărcare: 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 200 mg - 400 mg pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni. În infecțiile grave, doza zilnică poate fi crescută la 800 mg.
	- Terapie de întreținere pentru prevenirea recăderilor în meningita criptococică la pacienții care prezintă risc crescut de recădere.	200 mg pe zi	Nelimitată, utilizând o doză de 200 mg pe zi
<b>Coccidioidomicoză</b>		200 mg - 400 mg	11 luni până la 24 de luni sau mai mult, în funcție de pacient. Se pot administra doze de 800 mg pe zi în cazul anumitor infecții și în special în afecțiunile meningiene.

Indicații terapeutice		Doza	Durata tratamentului
<b>Candidoză invazivă</b>		Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 400 mg pe zi	În general, durata recomandată pentru tratamentul candidemiei este de 2 săptămâni după primul rezultat negativ al culturilor de sânge și după dispariția semnelor și simptomelor de candidemie.
<b>Tratamentul candidozelor mucoaselor</b>	- Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare: 200 mg până la 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg 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 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 pe zi	7 până la 21 zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză cronică atrofică	50 mg pe zi	14 zile
	- Candidoză cronică cutaneomucoasă	50 mg - 100 mg pe zi	Maximum 28 de zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi în funcție de severitatea infecției cât și de deprimarea imunitară și infecția de fond.
<b>Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere</b>	- Candidoza orofaringiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
	- Candidoza esofagiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	

Indicații terapeutice		Doza	Durata tratamentului
<b>Candidoza genitală</b>	- 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.
<b>Dermatomicoze</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infecții cu <i>candida</i>	150 mg o dată pe săptămână sau 50 mg o dată pe zi	2 până la 4 săptămâni; în cazul <i>tinea pedis</i> tratamentul poate dura până la 6 săptămâni.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg – 400 mg o dată pe săptămână	1 până la 3 săptămâni
		50 mg o dată pe zi	Durata tratamentului: 2 până la 4 săptămâni
	- <i>tinea unguium</i> (onicomicoză)	150 mg o dată pe săptămână	Tratamentul trebuie continuat până când unghia infectată este înlocuită (până când crește unghia neinfectată). Creșterea unghiilor de la mâini și de la picioare are loc în mod normal în 3 până la 6 luni, respectiv, în 6 până la 12 luni. Totuși, viteza de creștere poate varia mult interindividual și în funcție de vârstă. După succesul tratamentului în infecțiile cronice de lungă durată, este posibil ca uneori unghiile să rămână desfigurată.
<b>Prevenirea infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită</b>		200 mg - 400 mg	Tratamentul trebuie început la câteva zile înainte de debutul așteptat al neutropeniei și continuat timp de 7 zile după recuperarea din neutropenie după ce numărul neutrofilelor crește peste 1000 celule pe mm <sup>3</sup> .

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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

### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv copii și adolescenți) la care se administrează doze multiple de Diflucan, 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:

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

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

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date suficiente privind pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare medicamentul Diflucan 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, copiii mici și copii (cu vârstă cuprinsă între 28 de zile și 11 ani):*

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

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

În funcție de greutate și dezvoltarea la pubertate, medicul va stabili schema de administrare corespunzătoare (cea pentru adulți sau cea pentru copii). Din datele clinice s-a observat un clearance mai mare al fluconazolului la copii față de adulți. Doze de 100, 200 și 400 mg la adulți corespund 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).

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

#### Mod de administrare

Diflucan se poate administra atât pe cale orală, cât și în perfuzie intravenoasă, alegerea căii de administrare depinzând de starea clinică a pacientului. La trecerea de la calea de administrare intravenoasă la calea de administrare orală sau invers, nu este necesară modificarea dozei zilnice.

Diflucan se poate administra independent de momentul meselor.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea pulberii pentru suspensie orală, vezi pct. 6.6. După reconstituire, se obține o suspensie albă până la aproape albă, cu aromă de portocală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului (vezi pct. 6.1).

Este contraindicată administrarea concomitentă de terfenadină la pacienții care sunt în tratament cu 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).

### 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.

### Aparat cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și *torsadă a vârfurilor* la pacienți cărora li s-a administrat 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.

La pacienții cu astfel de 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. Pacienții cu SIDA prezintă o tendință mai crescută la reacții cutanate severe la multe medicamente. Dacă apare erupție cutanată tranzitorie atribuită fluconazolului, la un pacient tratat pentru o infecție fungică superficială, se va întrerupe tratamentul cu fluconazol. Dacă pacienții cu infecții fungice invazive sau sistemice dezvoltă erupție cutanată tranzitorie, vor fi monitorizați cu atenție și în cazul apariției leziunilor *buloase* sau a *eritemului* polimorf, tratamentul cu fluconazol va fi întrerupt.

### Hipersensibilitate

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

### Citocromul P450

Fluconazolul este un inhibitor potent al CYP2C9 și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu 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).

### Excipienți

Diflucan pulbere pentru suspensie orală conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză și zaharază-izomaltază, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **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 și ajustarea dozelor:

Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

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

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

Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor potent al izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP) și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al izoenzimei CYP2C19. În plus față de interacțiunile observate/studiate menționate mai jos, există riscul creșterii concentrației plasmatice a altor compuși metabolizați pe calea CYP2C9 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestor asocieri iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al acestuia (vezi pct. 4.3).

Alfentanil: În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (400 mg) și alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 μg/kg) la voluntari sănătoși, ASC<sub>10</sub> a alfentanilului a crescut de 2 ori, probabil prin inhibarea CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de alfentanil.

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

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

Anticoagulante: Similar altor antifungice de tip azolic, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hemoragice (hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hematurie și melenă) asociate cu creșterea timpului de protrombină, la pacienții la care s-a administrat fluconazol concomitent cu 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. Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.

Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu midazolam, triazolam: În urma administrării orale de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor acestuia și a efectelor sale



psihomotorii. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză de 200 mg și de midazolam în doză de 7,5 mg pe cale orală a determinat creșterea de 3,7 ori a ASC și de 2,2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză zilnică de 200 mg și de triazolam în doză de 0,25 mg pe cale orală a determinat creșterea de 4,4 ori a ASC și de 2,3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al triazolamului. Dacă este necesar tratament concomitent cu benzodiazepine la pacienții tratați cu fluconazol, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de benzodiazepine iar pacienții trebuie atenți supravegheați.

Carbamazepină: Fluconazolul inhibă metabolizarea carbamazepinei, fiind observată o creștere cu 30% a concentrațiilor serice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină în funcție de valorile concentrație/efect.

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

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

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

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

Inhibitori de HMG CoA reductază: În cazul administrării concomitente de fluconazol și inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați pe calea CYP3A4, precum atorvastatină și simvastatină sau pe calea CYP2C9, precum fluvastatină, crește riscul apariției miopatiei și rhabdomiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rhabdomioliză și trebuie monitorizată concentrația de creatin kinază. 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.

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

Ciclosporină: Fluconazolul determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatice și a ASC ale ciclosporinei. În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol în doză de 200 mg pe zi și ciclosporină (2,7 mg/kg și zi), ASC a ciclosporinei a crescut de 1,8 ori. Această asociere se poate utiliza dacă se reduce doza de ciclosporină în funcție de concentrația plasmatică a ciclosporinei.

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

Sirolimus: Fluconazolul crește concentrația plasmatică a sirolimusului, probabil prin inhibarea metabolizării sirolimusului pe calea CYP3A4 și glicoproteinei P. Această asociere se poate utiliza dacă se ajustează doza de sirolimus în funcție de raportul efect/concentrație plasmatică.

Tacrolimus: Fluconazolul poate determina creșterea cu până la 5 ori a concentrației plasmatice a tacrolimusului administrat pe cale orală deoarece inhibă metabolizarea acestuia pe calea CYP3A4 la nivel intestinal. Nu au fost observate modificări farmacocinetice semnificative în cazul administrării

tacrolimusului pe cale intravenoasă. Concentrații plasmatice crescute de tacrolimus au fost asociate cu nefrotoxicitate. Se recomandă scăderea dozei orale de tacrolimus în funcție de concentrația plasmatică.

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

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

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

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

**Fenitoină:** Fluconazolul inhibă metabolizarea hepatică a fenitoinii. Administrarea concomitentă repetată de 200 mg fluconazol și 250 mg fenitoină pe cale intravenoasă a determinat creșterea cu 75% a  $ASC_{24}$  și cu 128% a  $C_{min}$  ale fenitoinii. În cazul administrării concomitente, pentru evitarea intoxicației cu fenitoină, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a fenitoinii.

**Prednison:** A fost raportat cazul unui pacient cu transplant hepatic tratat cu prednison care a dezvoltat insuficiență acută 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 prelungeste 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 frecventă a glicemiei și scăderea corespunzătoare a dozei de sulfoniluree.

**Teofilină:** Într-un studiu de interacțiune placebo-controlat, administrarea a 200 mg fluconazol timp de 14 zile a avut ca rezultat scăderea cu 18% a clearance-ului plasmatic mediu al teofilinei. Pacienții tratați cu doze mari de teofilină sau la care din alte motive există un risc crescut de toxicitate la teofilină, trebuie supravegheați pentru a evidenția semnele de toxicitate în timpul tratamentului concomitent cu fluconazol. Terapia trebuie modificată corespunzător, dacă aceste semne apar.

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

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

Voriconazol (inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4): Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală (400 mg la 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la 12 ore timp de 2,5 zile) și a fluconazolului pe cale orală (400 mg pe zi în prima zi, urmată de 200 mg la 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși de sex masculin a determinat creșterea  $C_{max}$  și AUC<sub>t</sub> a voriconazolului cu o medie de 57% (90% Î: 20%, 107%), respectiv 79% (90% Î: 40%, 128%). Nu au fost stabilite dozele mai mici și/sau frecvența mai mică a administrării voriconazolului și fluconazolului care să elimine acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului dacă voriconazolul se administrează după fluconazol.

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

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

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

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

##### Sarcina

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

Au fost raportate anomalii congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazia urechilor, fontanelă anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală) la sugarii ai căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400-800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste anomalii și tratamentul cu fluconazol este neclară.

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

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

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

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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**

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

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Diflucan, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ); foarte rare ( $< 1/10,000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii	

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.4)	Erupție iatrogenă (vezi pct. 4.4), urticarie (vezi pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică, (vezi pct. 4.4), sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Mialgie	
<b>Tulburări generale și la locul de administrare</b>		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră	

#### Copii și adolescenți

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

#### **4.9 Supradozaj**

Au existat raportări privind supradozajul medicamentului Diflucan, fiind raportate halucinații și comportament paranoid.

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

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

### **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

##### Clasificare ATC

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 enzimaticice 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 Diflucan 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 cele mai frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă o gamă largă de sensibilitate în timp ce *C. krusei* este rezistentă la fluconazol.

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

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

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

#### Mecanism de rezistență

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

Au fost raportate cazuri de suprainfecții cu specii de *Candida* altele decât *Candida albicans*, adesea rezistente natural la fluconazol (de exemplu, *Candida krusei*). Aceste cazuri pot necesita tratamente antifungice alternative.

#### Valori prag (conform EUCAST)

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) a sensibilității *in vitro* și a răspunsului clinic, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing - Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene - Subcomitetul pentru Testarea Sensibilității Antifungice) a determinat valorile prag ale fluconazolului pentru speciile de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-versiunea 2). Acestea au fost împărțite în valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii, și valori prag legate de specie, pentru speciile care produc cel mai frecvent infecții la om. Aceste valori prag sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Medicamentul antimicotic	Valori prag legate de specie (S≤/R>)					Valori critice fara legatura cu specia <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensibil, R = Rezistent

A = Valori prag fără legatură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii. Se utilizează doar pentru speciile care nu prezintă valori prag specifice.

-- = Testarea sensibilității nu este recomandată deoarece speciile nu sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

IE = Nu există dovezi suficiente că speciile în discuție sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

## 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 μg/g, iar la 7 zile de la întreruperea tratamentului concentrația era încă 5,8 μg/g. La doza de 150 mg o dată pe săptămână, concentrația de fluconazol în stratul cornos în ziua a 7-a a fost de 23,4 μg/g, iar la 7 zile de la a doua doză era încă 7,1 μg/g.

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

### Metabolizare

Fluconazolul este metabolizat în proporție mică. Numai 11% dintr-o doză marcată radioactiv se elimină în urină sub formă de metaboliți. Fluconazolul este un inhibitor selectiv al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (veti pct. 4.5). Fluconazolul este un inhibitor și al izoenzimei CYP2C19.

### Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de ore. Călea principală de excreție este cea renală, aproximativ 80% din doza administrată eliminându-se în urină sub formă nemodificată. Clearance-ul fluconazolului este proporțional cu cel al creatininei. Nu există dovezi despre existența metaboliților circulanți.

Timpul lung de înjumătățire plasmatică reprezintă baza rațională pentru administrarea unei doze unice în cazul candidozei vaginale și a unei singure doze pe zi sau săptămână în celelalte indicații.

### Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 20 ml/min) timpul de înjumătățire crește de la 30 de ore la 98 de ore. Prin urmare este necesară ajustarea dozei. Fluconazolul este eliminat prin hemodializă și într-o măsură mai mică prin dializă peritoneală. O ședință de hemodializă de 3 ore scade concentrația plasmatică cu aproximativ 50%.

### Proprietăți farmacocinetice la copii

Datele de farmacocinetice au fost evaluate la 113 pacienți copii și adolescenți în 5 studii clinice; 2 studii cu doză unică, 2 studii cu doze repetate și un studiu la nou-născuți prematuri. Datele unuia dintre studii nu au putut fi interpretate datorită unei modificări în cadrul formulării pe o parte din durata studiului. Date suplimentare au fost disponibile datorită unui studiu cu medicament furnizat gratuit.

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

Experiența cu fluconazol la nou-născuți este limitată la unele studii privind farmacocinetica la nou-născuți prematuri. Vârsta medie la administrarea primei doze a fost de 24 ore (limite 9-36 ore), iar greutatea medie la naștere a fost de 0,9 kg (limite 0,75-1,10 kg) la 12 nou-născuți prematuri cu o durată a gestației de aproximativ 28 săptămâni. Șapte pacienți au parcurs protocolul până la final; au fost administrate un număr maxim de 5 perfuzii intravenoase cu fluconazol în doză de 6 mg/kg, la intervale de 72 ore. 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 μg/ml și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost 76,4±20,3 μg·h/ml și valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 46,2 ore. Aceste valori ale parametrilor farmacocinetici sunt mai mari decât valorile similare raportate pentru voluntarii tineri sănătoși de sex masculin. Administrarea concomitentă a diureticilor nu a modificat semnificativ ASC sau  $C_{max}$ . În plus, clearance-ul creatininei (74 ml/min), procentul de medicament care se regăsește în formă nemodificată în urină (0-24 ore, 22%) și estimările clearance-ul renal al fluconazolului (0,124 ml/min/kg) la persoanele vârstnice au fost în general mai mici decât cele pentru voluntarii tineri. Astfel, modificarea farmacocineticii fluconazolului la pacienții vârstnici pare să fie corelată cu funcția renală redusă caracteristică acestei grupe.



### 5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele din studiile non-clinice s-au observat doar la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea la om și nu prezintă relevanță pentru utilizarea clinică.

#### Carcinogenitatea

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

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan după administrare orală în doze zilnice de 5, 10 sau 20 mg/kg sau parenterală în doze de 5, 25 sau 75 mg/kg.

Nu au existat efecte fetale la doze de 5 sau 10 mg/kg; la doze de 25 mg/kg, 50 mg/kg și mai mari s-au observat creșterea numărului de cazuri cu variante anatomice fetale (coaste supranumerare, dilatarea pelvisului renal), precum și întârzieri în osificare. La doze cuprinse între 80 mg/kg și 320 mg/kg a crescut letalitatea embrionară la șobolan și anomaliile fetale au inclus coaste ondulate, palatoschizis și osificare cranio-facială anormală.

La administrarea pe cale orală în doze de 20 mg/kg, debutul travaliului a fost ușor întârziat iar la administrarea intravenoasă în doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg s-au observat, la câteva femele, distocie și prelungirea travaliului. La aceste doze, tulburările la naștere s-au manifestat printr-o ușoară creștere a numărului de pui născuți morți și printr-o scădere a supraviețuirii nou-născuților. Efectele asupra 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

Zahăr

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Dioxid de titan (E 171)

Gumă xanthan

Citrat de sodiu

Acid citric anhidru

Benzoat de sodiu

Aromă naturală de portocală (conține ulei de portocală și maltodextrină)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a pulberii pentru suspensie orală este de 2 ani.

Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 28 de zile.

Suspensia reconstituită: A se păstra la temperaturi sub 30°C, a nu se congela.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru suspensie orală 10 mg/ml și 40 mg/ml (flacon de 60 ml): A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Pulbere pentru suspensie orală 10 mg/ml (flacon de 175 ml): A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se ține flaconul bine închis.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), de capacitate 60 ml sau 175 ml, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii sau cu sistem de închidere continuu din aluminiu, cu filet, care conține pulbere pentru suspensie orală, albă până la aproape albă, din care, după reconstituire se obține o suspensie albă până la aproape albă, cu aromă de portocală.

### Diflucan și denumirile asociate 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

Un flacon de 60 ml conține 24,4 g pulbere pentru suspensie orală. După reconstituire se obțin 40 ml suspensie, reprezentând un volum utilizabil de 35 ml.

Un flacon de 175 ml conține 67,1 g pulbere pentru suspensie orală. După reconstituire se obțin 110 ml suspensie, reprezentând un volum utilizabil de 100 ml.

### Diflucan și denumirile asociate 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

Un flacon de 60 ml conține 24,4 g pulbere pentru suspensie orală. După reconstituire se obțin 40 ml suspensie, reprezentând un volum utilizabil de 35 ml.

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

Împreună cu flaconul de 60 ml pot fi furnizate o linguriță dozatoare a 5 ml și/sau o seringă gradată a 5 ml prevăzută cu adaptor flexibil pentru sticlă.

Împreună cu flaconul de 175 ml este furnizată o măsură dozatoare.

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

Instrucțiuni privind reconstituirea:

Suspensia reconstituită prezintă culoare albă până la aproape albă și aromă de portocală.

Pentru flaconul a 60 ml:

1. Se lovește ușor flaconul pentru a afâna pulberea.
2. Se adaugă o cantitate mică de apă plată și se agită energic. Se adaugă apă până la semnul de pe flacon (corespunzător la 24 ml de apă).
3. Se agită energic timp de 1 până la 2 minute, pentru a obține o suspensie omogenă.
4. Se scrie data de expirare a suspensiei reconstituite pe eticheta flaconului (perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 28 de zile).

Pentru flaconul a 175 ml (Aplicabil numai dacă există pe piață în țara dumneavoastră)

1. Se lovește ușor flaconul pentru a afâna pulberea.
2. Se măsoară 66 ml de apă plată și se adaugă apa în flacon.
3. Se agită energic timp de 1 până la 2 minute, pentru a obține o suspensie omogenă.
4. Se scrie data de expirare a suspensiei reconstituite pe eticheta flaconului (perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 28 de zile).

Instrucțiuni privind utilizarea:

A se agita flaconul închis cu suspensia reconstituită înainte de fiecare utilizare.

Instrucțiuni privind utilizarea seringii pediatrice (Aplicabil numai dacă există pe piață în țara dumneavoastră)

Agitatați energic suspensia preparată.

1. Se deschide flaconul (capacul de siguranță)
2. Se introduce adaptorul fixat la seringă, pe gâtul flaconului (1,2 – a se vedea Figura 1)

3. Se întoarce flaconul cu seringă în jos și se extrage cantitatea de suspensie prescrisă de către medic (Figura 2). Gradațiile de pe seringă sunt redată în ml.

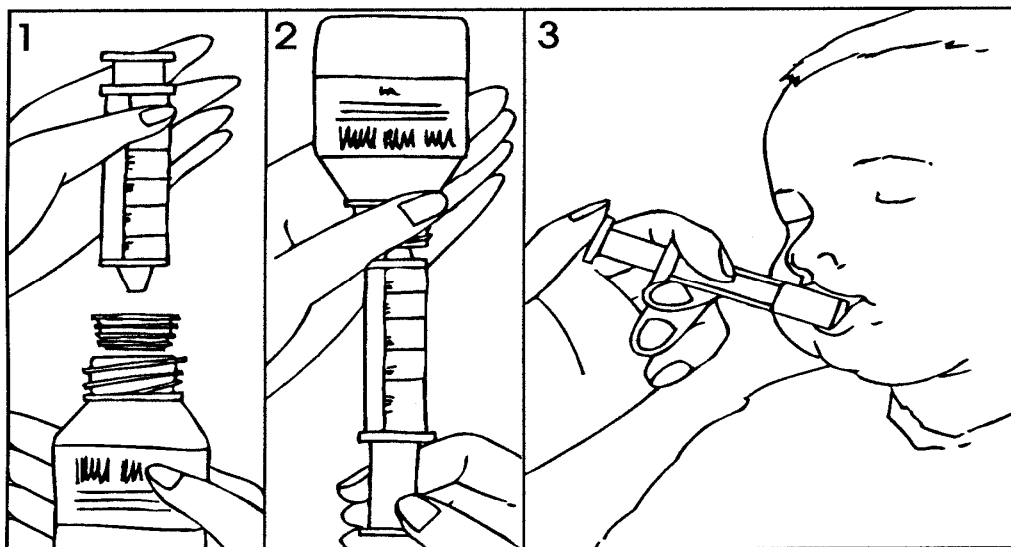
La copii nu trebuie depășite dozele zilnice maxime pentru adulți.

4. Îndepărtați seringă de pe flacon.

5. În cazul copiilor mai mici, medicamentul poate fi administrat în gură, direct din seringă. În timpul administrării, copilul trebuie să stea în poziție verticală. Seringa se îndreaptă către interiorul obrazului și suspensia se introduce încet în gura copilului (Figura 3). În cazul copiilor mai mari, suspensia se poate administra după ce a fost transferată într-o lingură.

6. După utilizare, seringă trebuie spălată.

7. Se închide flaconul cu capacul de siguranță; adaptorul va rămâne pe gâtul flaconului.



Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Orice cantitate neutilizată de suspensie trebuie aruncată după 28 de zile de la reconstituire.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenciei}

[A se completa la nivel național].

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan și denumirile asociate (vezi anexa I) 2 mg/ml soluție perfuzabilă  
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

25 ml soluție perfuzabilă conțin fluconazol 50 mg.  
50 ml soluție perfuzabilă conțin fluconazol 100 mg.  
100 ml soluție perfuzabilă conțin fluconazol 200 mg.  
200 ml soluție perfuzabilă conțin fluconazol 400 mg.

Fiecare ml conține fluconazol 2 mg.

Excipient: fiecare ml conține și 9 mg clorură de sodiu (echivalent cu 0,154 mmoli de sodiu)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

## 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).
- Coccidiomicozei (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.

Diflucan este indicat la adulți pentru prevenirea:

- Recidivelor meningitei criptococice la pacienții cu risc mare de reapariție.
- Recidivelor candidozei orofaringiene sau esofagiene la pacienții cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere.
- Infecțiilor cu Candida la pacienții cu netropenie 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 înlocuit 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

<b>Indicații terapeutice</b>	<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>	
<b>Criptococoză</b>	- Tratamentul meningitei criptococice.	Doza de încărcare: 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 200 mg - 400 mg pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni. În infecțiile grave, doza zilnică poate fi crescută la 800 mg.
	- Terapie de întreținere pentru prevenirea recăderilor în meningita criptococică la pacienții care prezintă risc crescut de recădere.	200 mg pe zi	Nelimitată la o doză de 200 mg pe zi
<b>Coccidioomicoză</b>	200 mg - 400 mg	11 luni până la 24 de luni sau mai mult, în funcție de pacient. Se pot administra doze de 800 mg pe zi în cazul anumitor infecții și în special în afecțiunile meningiene.	
<b>Candidoză invazivă</b>	Doza de încărcare: 800 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 400 mg pe zi	În general, durata recomandată pentru tratamentul candidemiei este de 2 săptămâni după primul rezultat negativ al culturilor de sânge și după dispariția semnelor și simptomelor de candidemie.	

<b>Indicații terapeutice</b>	<b>Doza</b>	<b>Durata tratamentului</b>	
<b>Tratamentul candidozelor mucoaselor</b>	- Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare: 200 mg până la 400 mg în Ziua 1. Doza ulterioară: 100 mg - 200 mg 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 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 pe zi	7 până la 21 zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi la pacienții cu imunitate sever compromisă.
	- Candidoză cronică atrofică	50 mg pe zi	14 zile
	- Candidoză cronică cutaneomucoasă	50 mg - 100 mg pe zi	Până la 28 de zile. Tratamentul poate fi continuat perioade de timp mai lungi în funcție de severitatea infecției cât și de deprimarea imunitară și infecția de fond.
<b>Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții cu SIDA, care prezintă risc crescut de recădere</b>	- Candidoza orofaringiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară croonică
	- Candidoza esofagiană	100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	
<b>Prevenirea infecțiilor cu Candida la pacienții cu neutropenie prelungită</b>		200 mg - 400 mg	Tratamentul trebuie început la câteva zile înainte de debutul așteptat al neutropeniei și continuat timp de 7 zile după recuperarea din neutropenie după ce numărul neutrofilelor crește peste 1000 celule pe mm <sup>3</sup> .

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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

### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv copii și adolescenți) la care se administrează doze multiple de Diflucan, 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:

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

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

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date suficiente privind pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare fluconazolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

### Copii și adolescenți

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

Similar altor infecții asemănătoare la adulți, durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic și micologic. Fluconazolul se administrează o dată pe zi.

Pentru copiii cu afecțiuni renale, vezi dozele recomandate la pct. „Pacienți cu insuficiență renală”.

Farmacocinetica fluconazolului nu a fost studiată la copii și adolescenți cu insuficiență renală (pentru “*Nou-născuți la termen*” care, frecvent, prezintă imaturitate renală primară, vezi mai jos).

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

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

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

În funcție de greutate și dezvoltarea la pubertate, medicul va stabili schema de administrare corespunzătoare (cea pentru adulți sau cea pentru copii). Din datele clinice s-a observat un clearance mai mare al

fluconazolului la copii față de adulți. Doze de 100, 200 și 400 mg la adulți corespund la doze de 3, 6 și 12 mg/kg la copii și conduc 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 posologie la nou-născuții la termen (vezi pct. 5.2).

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

#### Mod de administrare

Diflucan se poate administra atât pe cale orală, cât și în perfuzie intravenoasă, alegerea căii de administrare depinzând de starea clinică a pacientului. La trecerea de la calea de administrare intravenoasă la calea de administrare orală sau invers, nu este necesară modificarea dozei zilnice.

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

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului (vezi pct. 6.1).

Este contraindicată administrarea concomitentă de terfenadină la pacienții care sunt în tratament cu 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).

### 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.

### Aparat cardio-vascular

Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu prelungirea electrocardiografică a intervalului QT. În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și *torsada vârfulor* 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.

La pacienții cu astfel de 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. Pacienții cu SIDA prezintă o tendință mai crescută la reacții cutanate severe la multe medicamente. Dacă apare erupție cutanată tranzitorie atribuită fluconazolului, la un pacient tratat pentru o infecție fungică superficială, se va întrerupe tratamentul cu fluconazol. Dacă pacienții cu infecții fungice invazive sau sistemice dezvoltă erupție cutanată tranzitorie, vor fi monitorizați cu atenție și în cazul apariției leziunilor *buloase* sau a *eritemului* polimorf, tratamentul cu fluconazol va fi întrerupt.

### Hipersensibilitate

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

### Citocromul P450

Fluconazolul este un inhibitor potent al CYP2C9 și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor al CYP2C19. Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu 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).

#### Excipienți

Acest medicament conține 0,154 mmoli de sodiu/ml, fapt ce trebuie luat în considerare de către 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 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 și ajustarea dozelor:

Efectul altor medicamente asupra fluconazolului

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

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

Efectul fluconazolului asupra altor medicamente

Fluconazolul este un inhibitor potent al izoenzimei 2C9 a citocromului P450 (CYP) și un inhibitor moderat al CYP3A4. Fluconazolul este, de asemenea, un inhibitor al izoenzimei CYP2C19. În plus față de interacțiunile observate/studiate menționate mai jos, există riscul creșterii concentrației plasmatice a altor compuși metabolizați pe calea CYP2C9 și CYP3A4, administrați concomitent cu fluconazolul. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestor asocieri iar pacienții trebuie atent monitorizați. Efectul de inhibare enzimatică determinat de fluconazol persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al acestuia (vezi pct. 4.3).

**Alfentanil:** În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol (400 mg) și alfentanil administrat pe cale intravenoasă (20 μg/kg) la voluntari sănătoși, ASC<sub>10</sub> a alfentanilului a crescut de 2 ori, probabil prin inhibarea CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de alfentanil.

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

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

**Anticoagulante:** Similar altor antifungice de tip azolic, după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hemoragice (hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hematurie și melenă) asociate cu creșterea timpului de protrombină, la pacienții la care s-a administrat fluconazol concomitent cu 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. Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.

**Benzodiazepine (cu acțiune de scurtă durată), de exemplu midazolam, triazolam:** În urma administrării orale de midazolam, fluconazolul a determinat creșterea semnificativă a concentrațiilor acestuia și a efectelor sale

psihomotorii. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză de 200 mg și de midazolam în doză de 7,5 mg pe cale orală a determinat creșterea de 3,7 ori a ASC și de 2,2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului. Administrarea concomitentă de fluconazol în doză zilnică de 200 mg și de triazolam în doză de 0,25 mg pe cale orală a determinat creșterea de 4,4 ori a ASC și de 2,3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică al triazolamului. Dacă este necesar tratament concomitent cu benzodiazepine la pacienții tratați cu fluconazol, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de benzodiazepine iar pacienții trebuie atent supravegheați.

Carbamazepină: Fluconazolul inhibă metabolizarea carbamazepinei, fiind observată o creștere cu 30% a concentrațiilor serice ale carbamazepinei. Există riscul apariției toxicității carbamazepinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de carbamazepină în funcție de valorile concentrație/efect.

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

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

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

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

Inhibitori de HMG CoA reductază: În cazul administrării concomitente de fluconazol și inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați pe calea CYP3A4, precum atorvastatină și simvastatină sau pe calea CYP2C9, precum fluvastatină, crește riscul apariției miopatiei și rbdomiolizei. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie urmărită la pacient apariția simptomelor de miopatie și rbdomioliză 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/rbdomiolizei.

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

Ciclosporină: Fluconazolul determină creșterea semnificativă a concentrației plasmatice și a ASC ale ciclosporinei. În timpul tratamentului concomitent cu fluconazol în doză de 200 mg pe zi și ciclosporină (2,7 mg/kg și zi), ASC a ciclosporinei a crescut de 1,8 ori. Această asociere se poate utiliza dacă se reduce doza de ciclosporină în funcție de concentrația plasmatică a ciclosporinei.

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

Sirolimus: Fluconazolul crește concentrația plasmatică a sirolimusului, probabil prin inhibarea metabolizării sirolimusului pe calea CYP3A4 și glicoproteinei P. Această asociere se poate utiliza dacă se ajustează doza de sirolimus în funcție de raportul efect/concentrație plasmatică.

Tacrolimus: Fluconazolul poate determina creșterea cu până la 5 ori a concentrației plasmatice a tacrolimusului administrat pe cale orală deoarece inhibă metabolizarea acestuia pe calea CYP3A4 la nivel intestinal. Nu au fost observate modificări farmacocinetice semnificative în cazul administrării

tacrolimusului pe cale intravenoasă. Concentrații plasmatice crescute de tacrolimus au fost asociate cu nefrotoxicitate. Se recomandă scăderea dozei orale de tacrolimus în funcție de concentrația plasmatică.

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

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

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

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

**Fenitoină:** Fluconazolul inhibă metabolizarea hepatică a fenitoinii. Administrarea concomitentă repetată de 200 mg fluconazol și 250 mg fenitoină pe cale intravenoasă a determinat creșterea cu 75% a  $ASC_{24}$  și cu 128% a  $C_{min}$  ale fenitoinii. În cazul administrării concomitente, pentru evitarea intoxicației cu fenitoină, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a fenitoinii.

**Prednison:** A fost raportat cazul unui pacient cu transplant hepatic tratat cu prednison care a dezvoltat insuficiență acută 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 prelungeste timpul de înjumătățire plasmatică al sulfonilureicelor orale (de exemplu clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă) administrate concomitent, la voluntari sănătoși.

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

**Teofilină:** Într-un studiu de interacțiune placebo-controlat, administrarea a 200 mg fluconazol timp de 14 zile a avut ca rezultat scăderea cu 18% a clearance-ului plasmatic mediu al teofilinei. Pacienții tratați cu doze mari de teofilină sau la care din alte motive există un risc crescut de toxicitate la teofilină, trebuie supravegheați pentru a evidenția semnele de toxicitate în timpul tratamentului concomitent cu fluconazol. Terapia trebuie modificată corespunzător, dacă aceste semne apar.

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

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

Voriconazol (inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4): Administrarea concomitentă a voriconazolului pe cale orală (400 mg la 12 ore în prima zi, urmată de 200 mg la 12 ore timp de 2,5 zile) și a fluconazolului pe cale orală (400 mg pe zi în prima zi, urmată de 200 mg la 24 de ore, timp de 4 zile) la 8 voluntari sănătoși de sex masculin a determinat creșterea  $C_{max}$  și ASCt a voriconazolului cu o medie de 57% (90% Î: 20%, 107%), respectiv 79% (90% Î: 40%, 128%). Nu au fost stabilite dozele mai mici și/sau frecvența mai mică a administrării voriconazolului și fluconazolului care să elimine acest efect. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate voriconazolului dacă voriconazolul se administrează după fluconazol.

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

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

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

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

##### Sarcina

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

Au fost raportate anomalii congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazia urechilor, fontanelă anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală) la sugarii ai căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400-800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste anomalii și tratamentul cu fluconazol este neclară.

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

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

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

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele 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**

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

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Diflucan, cu următoarea frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1,000$ ); foarte rare ( $< 1/10,000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatică</b>		Anemie	Agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hipokalemie
<b>Tulburări psihice</b>		Somnolență, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Convulsii, parestezie, amețeli, disgeuzie	Tremor
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Durere abdominală, vărsături, diaree, greață	Constipație, dispepsie, flatulență, uscăciunea gurii	

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea valorilor serice ale alanil aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4), Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline (vezi pct. 4.4)	Colestază (vezi pct. 4.4), icter (vezi pct. 4.4), creșterea valorilor serice ale bilirubinei (vezi pct. 4.4)	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4), necroză hepatocelulară (vezi pct. 4.4), hepatită (vezi pct. 4.4), leziuni hepatocelulare (vezi pct. 4.4)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.4)	Erupție iatrogenă (vezi pct. 4.4), urticarie (vezi pct. 4.4), prurit, transpirație abundentă	Necroliză epidermică toxică, (vezi pct. 4.4), sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4), pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct. 4.4), dermatită exfoliativă, angioedem, edem facial, alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Mialgie	
<b>Tulburări generale și la locul de administrare</b>		Oboseală, stare generală de rău, astenie, febră	

#### Copii și adolescenți

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

#### **4.9 Supradozaj**

Au existat raportări privind supradozajul medicamentului Diflucan, fiind raportate halucinații și comportament paranoid.

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

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

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

##### Clasificare ATC

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 cele mai frecvente clinic de *Candida* (incluzând *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* prezintă o gamă largă de sensibilitate în timp ce *C. krusei* este rezistentă la fluconazol.

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

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

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

#### Mecanism de rezistență

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

Au fost raportate cazuri de suprainfecții cu specii de *Candida* altele decât *Candida albicans*, adesea rezistente natural la fluconazol (de exemplu, *Candida krusei*). Aceste cazuri pot necesita tratamente antifungice alternative.

#### Valori prag (conform EUCAST)

Pe baza analizelor datelor de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) a sensibilității *in vitro* și a răspunsului clinic, EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing - Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene - Subcomitetul pentru Testarea Sensibilității Antifungice) a determinat valorile prag ale fluconazolului pentru speciile de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-versiunea 2). Acestea au fost împărțite în valori prag fără legătură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii, și valori prag legate de specie, pentru speciile care produc cel mai frecvent infecții la om. Aceste valori prag sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Medicamentul antimicotic	Valori prag legate de specie (S≤/R>)					Valori critice fara legatura cu specia <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensibil, R = Rezistent

A = Valori prag fără legatură cu specia, care au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI pentru anumite specii. Se utilizează doar pentru speciile care nu prezintă valori prag specifice.

-- = Testarea sensibilității nu este recomandată deoarece speciile nu sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

IE = Nu există dovezi suficiente că speciile în discuție sunt sensibile la tratamentul cu acest medicament.

## 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 μg/g, iar la 7 zile de la întreruperea tratamentului concentrația era încă 5,8 μg/g. La doza de 150 mg o dată pe săptămână, concentrația de fluconazol în stratul cornos în ziua a 7-a a fost de 23,4 μg/g, iar la 7 zile de la a doua doză era încă 7,1 μg/g.

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

### Metabolizare

Fluconazolul este metabolizat în proporție mică. Numai 11% dintr-o doză marcată radioactiv se elimină în urină sub formă de metaboliți. Fluconazolul este un inhibitor selectiv al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (veti pct. 4.5). Fluconazolul este un inhibitor și al izoenzimei CYP2C19.

### Eliminare

Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de ore. Calea principală de excreție este cea renală, aproximativ 80% din doza administrată eliminându-se în urină sub formă nemodificată. Clearance-ul fluconazolului este proporțional cu cel al creatininei. Nu există dovezi despre existența metaboliților circulanți.

Timpul lung de înjumătățire plasmatică reprezintă baza rațională pentru administrarea unei doze unice în cazul candidozei vaginale și a unei singure doze pe zi sau săptămână în celelalte indicații.

### Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 20 ml/min) timpul de înjumătățire crește de la 30 de ore la 98 de ore. Prin urmare este necesară ajustarea dozei. Fluconazolul este eliminat prin hemodializă și într-o măsură mai mică prin dializă peritoneală. O ședință de hemodializă de 3 ore scade concentrația plasmatică cu aproximativ 50%.

### Proprietăți farmacocinetice la copii

Datele de farmacocinetice au fost evaluate la 113 pacienți copii și adolescenți în 5 studii clinice; 2 studii cu doză unică, 2 studii cu doze repetate și un studiu la nou-născuți prematuri. Datele unuia dintre studii nu au putut fi interpretate datorită unei modificări în cadrul formulării pe o parte din durata studiului. Date suplimentare au fost disponibile datorită unui studiu cu medicament furnizat gratuit.

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

Experiența cu fluconazol la nou-născuți este limitată la unele studii privind farmacocinetica la nou-născuți prematuri. Vârsta medie la administrarea primei doze a fost de 24 ore (limite 9-36 ore), iar greutatea medie la naștere a fost de 0,9 kg (limite 0,75-1,10 kg) la 12 nou-născuți prematuri cu o durată a gestației de aproximativ 28 săptămâni. Șapte pacienți au parcurs protocolul până la final; au fost administrate un număr maxim de 5 perfuzii intravenoase cu fluconazol în doză de 6 mg/kg, la intervale de 72 ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică (ore) a fost de 74 (limite 44-185) în ziua 1, valoare care a scăzut în timp până la o medie de 53 (limite 30-131) în ziua a 7-a și respectiv 47 (limite 27-68) în ziua a 13-a. Aria de sub curbă (μg·h/ml) a fost 271 (limite 173-385) în ziua 1 și a crescut până la o valoare medie de 490 (limite 292-734) în ziua a 7-a, apoi a scăzut până la o valoare medie de 360 (167-566) în ziua a 13-a. Volumul de distribuție (ml/kg) a fost 1183 (limite 1070-1470) în ziua 1 și a crescut în timp până la o valoare medie de 1184 (limite 510-2130) în ziua a 7-a și 1328 (limite 1040-1680) în ziua a 13-a.

### Date farmacocinetice la vârstnici

Într-un studiu privind proprietățile farmacocinetice efectuat la 22 de persoane cu vârstă de 65 de ani sau peste s-a administrat fluconazol pe cale orală în doză unică de 50 mg. Zece dintre acești pacienți au primit tratament concomitent cu diuretice.  $C_{max}$  a fost de 1,54 μg/ml și s-a atins după 1,3 ore de la administrare. Valoarea medie a ASC a fost 76,4±20,3 μg·h/ml și valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 46,2 ore. Aceste valori ale parametrilor farmacocinetici sunt mai mari decât valorile similare raportate pentru voluntarii tineri sănătoși de sex masculin. Administrarea concomitentă a diureticilor nu a modificat semnificativ ASC sau  $C_{max}$ . În plus, clearance-ul creatininei (74 ml/min), procentul de medicament care se regăsește în formă nemodificată în urină (0-24 ore, 22%) și estimările clearance-ul renal al fluconazolului (0,124 ml/min/kg) la persoanele vârstnice au fost în general mai mici decât cele pentru voluntarii tineri. Astfel, modificarea farmacocineticii fluconazolului la pacienții vârstnici pare să fie corelată cu funcția renală redusă caracteristică acestei grupe.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele din studiile non-clinice s-au observat doar la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea la om și nu prezintă relevanță pentru utilizarea clinică.

#### Carcinogenitatea

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

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fluconazolul nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan după administrare orală în doze zilnice de 5, 10 sau 20 mg/kg sau parenterală în doze de 5, 25 sau 75 mg/kg.

Nu au existat efecte fetale la doze de 5 sau 10 mg/kg; la doze de 25 mg/kg, 50 mg/kg și mai mari s-au observat creșterea numărului de cazuri cu variante anatomice fetale (coaste supranumerare, dilatarea pelvisului renal), precum și întârzieri în osificare. La doze cuprinse între 80 mg/kg și 320 mg/kg a crescut letalitatea embrionară la șobolan și anomaliile fetale au inclus coaste ondulate, palatoschizis și osificare cranio-facială anormală.

La administrarea pe cale orală în doze de 20 mg/kg, debutul travaliului a fost ușor întârziat iar la administrarea intravenoasă în doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg s-au observat, la câteva femele, distocie și prelungirea travaliului. La aceste doze, tulburările la naștere s-au manifestat printr-o ușoară creștere a numărului de pui născuți morți și printr-o scădere a supraviețuirii nou-născuților. Efectele asupra nașterii la șobolani sunt în concordanță cu proprietatea de scădere a estrogenilor specifică în funcție de specie, indusă de administrarea fluconazolului în doze mari.

Asemenea modificări hormonale nu au fost observate la femeile tratate cu fluconazol (vezi pct. 5.1)

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### 6.2 Incompatibilități

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

### 6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane din sticlă: 5 ani.

Pungi plastifiate din PVC: 18 luni.

Acest medicament este pentru o singură utilizare. După deschidere, orice cantitate de soluție perfuzabilă neutilizată trebuie eliminată.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane din sticlă: A nu se congela.

Pungi din PVC, plastifiate: A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

Din punct de vedere microbiologic, soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioada și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și 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.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon incolor din sticlă tip I, închis cu dop din cauciuc și capac din aluminiu.  
Pungi din PVC, plastificate.

Pack sizes: flacoane de sticlă a 30, 50, 100 sau 250 ml.  
1, 5, 10 sau 20 pungi din PVC, plastificate (100 sau 200 ml).

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

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

Fluconazol soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

- a) Glucoză 5% și 20%
- b) Soluție Ringer
- c) Soluție Hartmann
- d) Clorură de potasiu în glucoză
- e) Hidrogenocarbonat de sodiu 4,2% and 5%
- f) Aminosyn 3,5%
- g) Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (soluție pentru dializă intraperitoneală 6,36%)

Fluconazolul poate fi perfuzat printr-o cale de abord venos, preexistentă cu una din soluțiile perfuzabile mai sus menționate. 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 eventuale 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

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

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

[A se completa la nivel național]

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenției}  
[A se completa la nivel național].

## **ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (capsule)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține fluconazol 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 capsulă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER (capsule)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie (capsule)

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule  
Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg capsule  
Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule  
Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg capsule  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține fluconazol 50 mg.  
Fiecare capsulă conține fluconazol 100 mg.  
Fiecare capsulă conține fluconazol 150 mg.  
Fiecare capsulă conține fluconazol 200 mg.

### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă.  
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 sau 500 capsule.

### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemână și vederea copiilor.

### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

&lt;{tel}&gt;

&lt;{fax}&gt;

&lt;{e-mail}&gt;

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg capsule

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg capsule

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER (capsule)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg capsule

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg capsule

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie (5 mg/ml soluție orală)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 5 mg/ml soluție orală  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml soluție orală conține fluconazol 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea zahăr și glicerol.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție orală.  
1 flacon - 150 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După prima deschidere, Diflucan poate fi utilizat timp de maximum 30 de zile.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I - A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 5 mg/ml

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE****Etichetă flacon (5 mg/ml soluție orală)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 5 mg/ml soluție orală  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml soluție orală conține fluconazol 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține zahăr și glicerol.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție orală.  
1 flacon - 150 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După prima deschidere, Diflucan poate fi utilizat timp de maximum 30 de zile.



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

## **INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Cutie (10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală –flacon a 60 ml și 175 ml)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml suspensie reconstituită conține fluconazol 10 mg.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru suspensie orală.

1 flacon – 35 ml suspensie după reconstituire

1 flacon – 100 ml suspensie după reconstituire

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală după reconstituire.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Orice cantitate de suspensie rămasă neutilizată trebuie eliminată după 28 de zile de la reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Pulbere pentru suspensie orală (flacon a 60 ml): A se păstra la temperaturi sub 25°C  
Pulbere pentru suspensie orală (flacon a 175 ml): A se păstra la temperaturi sub 25°C  
A se păstra flaconul bine închis.

Suspensia reconstituită: A se păstra la temperaturi sub 30°C, a nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg/ml  
[A se completa la nivel național]

**INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****Etichetă flacon (10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală – flacon a 60 ml și 175 ml)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml suspensie reconstituită conține fluconazol 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru suspensie orală.

1 flacon – 35 ml suspensie după reconstituire

1 flacon – 100 ml suspensie după reconstituire

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală după reconstituire.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Orice cantitate de suspensie rămasă neutilizată trebuie eliminată după 28 de zile de la reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Pulbere pentru suspensie orală (flacon a 60 ml): A se păstra la temperaturi sub 25°C

Pulbere pentru suspensie orală (flacon a 175 ml): A se păstra la temperaturi sub 25°C

A se păstra flaconul bine închis.

Suspensia reconstituită: A se păstra la temperaturi sub 30°C, a nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie (40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală –flacon a 60 ml)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml suspensie reconstituită conține fluconazol 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține zahăr.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru suspensie orală.  
1 flacon – 35 ml suspensie după reconstituire

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală după reconstituire.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Orice cantitate de suspensie rămasă neutilizată trebuie eliminată după 28 de zile de la reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Pulbere pentru suspensie orală: A se păstra la temperaturi sub 25°C  
A se păstra flaconul bine închis.

Suspensia reconstituită: A se păstra la temperaturi sub 30°C, a nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg/ml  
[A se completa la nivel național]

**INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****Etichetă flacon (40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală – flacon a 60 ml)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml suspensie reconstituită conține fluconazol 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și zahăr.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru suspensie orală.  
1 flacon – 35 ml suspensie după reconstituire

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală după reconstituire.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Orice cantitate de suspensie rămasă neutilizată trebuie eliminată după 28 de zile de la reconstituire.



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Pulbere pentru suspensie orală: A se păstra la temperaturi sub 25°C  
A se păstra flaconul bine închis.

Suspensia reconstituită: A se păstra la temperaturi sub 30°C, a nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

## **INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ SECUNDAR (IV flacon din sticlă a 30 ml, 50 ml, 100 ml sau 250 ml, pungi din PVC a 100 ml și 200 ml)**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml soluție perfuzabilă  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml conține fluconazol 2 mg.

25 ml soluție perfuzabilă conțin 50 mg fluconazol.  
50 ml soluție perfuzabilă conțin 100 mg fluconazol.  
100 ml soluție perfuzabilă conțin 200 mg fluconazol.  
200 ml soluție perfuzabilă conțin 400 mg fluconazol.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile și hidroxid de sodiu.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon – 25 ml soluție  
1 flacon – 50 ml soluție  
1 flacon – 100 ml soluție  
1 flacon – 200 ml soluție  
5, 10, 20 pungi PVC – 100 ml soluție  
5, 10, 20 pungi PVC – 200 ml soluție

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

*(Floacoane sticlă)* A nu se congela.

*(Pungi PVC)* A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

## INFORMAȚII CE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ (flacoane din sticlă a 50 ml, 100 ml sau 250 ml, pungi din PVC a 100 și 200 ml)

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml soluție perfuzabilă  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține fluconazol 2 mg.  
50 ml soluție perfuzabilă conțin 100 mg fluconazol.  
100 ml soluție perfuzabilă conțin 200 mg fluconazol.  
200 ml soluție perfuzabilă conțin 400 mg fluconazol.

### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile și hidroxid de sodiu.

### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon – 50 ml soluție  
1 flacon – 100 ml soluție  
1 flacon – 200 ml soluție  
1 pungă PVC – 100 ml soluție  
1 pungă PVC – 200 ml soluție

### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă.

### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

*(Floacoane sticlă)* A nu se congela.

*(Pungi PVC)* A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MĂTERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
ETICHETĂ (flacoane din sticlă a 30 ml)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml soluție perfuzabilă  
[Vezi anexa I – A se completa la nivel național]

Fluconazol

Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

25 ml soluție

**6. ALTE INFORMAȚII**

**PROSPECT**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule [vezi Anexa I – A se completa la nivel național] fluconazol

#### Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### În acest prospect găsiți:

1. Ce este Diflucan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Diflucan
3. Cum să luați Diflucan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diflucan
6. Informații suplimentare

## 1. CE ESTE DIFLUCAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Diflucan aparține unui grup de medicamente denumite “antifungice”. Substanța activă este fluconazolul.

Diflucan capsule este utilizat la adulți pentru tratarea infecțiilor produse de fungi. Majoritatea infecțiilor fungice sunt produse de o levură denumită *Candida*.

Medicul vă poate recomanda acest medicament pentru tratarea candidozei genitale, infecție la nivelul vaginului sau penisului.

## 2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI DIFLUCAN

### Nu luați Diflucan

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fluconazol, la alte medicamente pe care le-ați luat pentru tratarea infecțiilor cu fungi sau la oricare dintre componentele medicamentului Diflucan. Simptomele pot fi senzație de mâncărime, înroșire a pielii sau dificultăți de respirație.
- dacă luați astemizol sau terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor)
- dacă luați cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului)
- dacă luați pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale)
- dacă luați chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac)
- dacă luați eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor)

### Aveți grijă deosebită când utilizați Diflucan

#### Spuneți medicului dumneavoastră

- dacă suferiți de boli de ficat sau rinichi
- dacă suferiți de boli de inimă, inclusiv tulburări de ritm cardiac
- dacă aveți valori anormale ale concentrației de potasiu, calciu sau magneziu în sânge
- dacă apar reacții cutanate severe (senzație de mâncărime, înroșire a pielii) sau dificultăți de respirație



## Copii

Deși acest medicament este destinat adulților, poate fi utilizat de către adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) dacă tratamentul este obligatoriu și nu există alte variante de tratament potrivite, modul de administrare fiind același ca la adult.

## Utilizarea altor medicamente

Informați **imediat** medicul dumneavoastră dacă luați astemizol, terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor), cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului), pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale), chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac) sau eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor) deoarece aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Diflucan (vezi pct. “Nu luați Diflucan”).

Unele medicamente pot interacționa cu Diflucan.

Informați medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină sau rifabutină (antibiotice folosite pentru tratarea infecțiilor)
- alfentanil, fentanil (utilizate pentru anestezie)
- amitriptilină, nortriptilină (utilizate pentru tratarea depresiei)
- amfotericină B, voriconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
- medicamente care fluidifică sângele și previn formarea cheagurilor de sânge (warfarină sau alte medicamente asemănătoare)
- benzodiazepine (midazolam, triazolam sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru a vă liniști
- carbamazepină, fenitoină (folosite în tratamentul epilepsiei)
- nifedipină, isradipină, amlodipină, felodipină și losartan (pentru tratarea hipertensiunii arteriale – presiune mare a sângelui)
- ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus (folosite la pacienții cu transplant pentru a preveni respingerea acestuia)
- ciclofosfamidă, alcaloizi din Vinca (vincristină, vinblastină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru tratamentul cancerului
- halofantrină (utilizată pentru tratamentul malariei)
- statine (atorvastatină, simvastatină și fluvastatină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru scăderea concentrațiilor mari de colesterol
- metadonă (utilizată în durere)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS))
- contraceptive orale
- prednison (medicament steroidian)
- zidovudină, cunoscut și sub denumirea de AZT; saquinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- medicamente utilizate pentru tratarea diabetului zaharat, precum clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă sau tolbutamidă
- teofilină (folosită în tratamentul astmului bronșic)
- vitamina A (supliment alimentar)

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

## Folosirea Diflucan împreună cu alimente și băuturi

Acest medicament poate fi administrat între mese sau în timpul acestora.

## **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați. Nu luați Diflucan dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați decât dacă v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În cazul în care conduceți vehicule sau folosiți utilaje trebuie să aveți în vedere faptul că pot apărea ocazional amețeli sau convulsii.

## **Informații importante privind unele componente ale Diflucan**

Acest medicament conține o cantitate mică de lactoză (glucidă din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. CUM SĂ LUAȚI DIFLUCAN**

Luați întotdeauna Diflucan exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înghițiți capsula întregă, împreună cu un pahar cu apă.

### **Adulți**

150 mg ca doză unică

Medicii uneori prescriu doze diferite de acestea. Luați întotdeauna medicamentul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Vârstnici**

Se recomandă aceleași doze ca și la adult.

### **Pacienți cu probleme renale**

Se recomandă aceleași doze ca și la adult.

## **Cât de repede se vor vedea rezultatele tratamentului?**

### **Candidoză vaginală**

Starea dumneavoastră ar trebui să înceapă să se îmbunătățească în decurs de câteva zile - unele femei observă o îmbunătățire în decurs de o zi.

Dacă simptomele nu dispar în termen de câteva zile, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Candidoza penisului**

Starea dumneavoastră ar trebui să înceapă să se îmbunătățească în decurs de câteva zile dar poate dura și până la o săptămână.

Dacă simptomele nu au dispărut după o săptămână, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Dacă luați mai mult Diflucan decât trebuie**

Dacă luați prea multe capsule deodată este posibil să vă simțiți rău. În acest caz, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate medicală. În cazul unui posibil supradozaj, puteți auzi, vedea, simți sau gândi lucruri care nu sunt reale (halucinații și coportament paranoid). Poate fi necesară instituirea unui tratament simptomatic (măsuri de susținere și, dacă este necesar, lavaj gastric).

### **Dacă uitați să luați Diflucan**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă se apropie momentul la care trebuie să luați doza următoare, nu mai luați doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Diflucan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Puține persoane pot să manifeste **reacții alergice** la medicament deși reacțiile alergice grave sunt rare. Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai jos, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**:

- respirație șuierătoare brusc instalată, respirație dificilă sau senzație de apăsare în piept;
- umflarea pleoapelor, feței sau buzelor;
- mâncărime generalizată, înroșirea pielii sau apariția de pete roșii însoțită de mâncărime;
- erupții cutanate
- reacții cutanate severe, cum sunt erupțiile care produc vezicule (la nivelul gurii și limbii)

Diflucan vă poate afecta ficatul. Simptomele problemelor cu ficatul includ:

- oboseală
- pierderea poftei de mâncare
- vărsături
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)

Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai sus, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.

### **Alte reacții adverse:**

În plus, dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacțiile adverse frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 100, sunt:

- dureri de cap
- disconfort stomacal, diaree, greață (senzație de rău), vărsături
- creșterea valorilor la testele sanguine hepatice
- erupții trecătoare pe piele

Reacțiile adverse mai puțin frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000, sunt:

- scăderea numărului de celule roșii din sânge care poate determina paloare a pielii și slăbiciune sau dificultăți în respirație
- scăderea poftei de mâncare
- dificultate de a dormi, somnolență
- convulsii, amețeli, senzație de învârtire (vertij), furnicături, înțepături sau amorțeală, modificări în perceperea gustului

- constipație, digestie îngreunată, gaze, gură uscată
- dureri musculare
- afectarea funcției ficatului și îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- papule, vezicule (urticarie), mâncărime, transpirație abundentă
- oboseală, stare generală de rău, febră

Reacțiile adverse rare, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000, sunt:

- scăderea din sânge a numărului de celule albe care luptă împotriva infecțiilor și scăderea din sânge a numărului de celule cu rol în oprirea sângerării
- modificarea culorii pielii în roșu sau purpuriu, care poate fi determinată de scăderea numărului plachetelor sanguine, alte modificări ale celulelor din sânge
- scăderea concentrației potasiului din sânge
- modificări ale testelor de laborator (creșterea concentrației de colesterol sau grăsimi)
- tremurături,
- modificări ale electrocardiogramei (EKG), modificări ale frecvenței și ritmului inimii
- insuficiență hepatică
- reacții alergice (uneori severe), incluzând erupții veziculare generalizate și exfolierea pielii, reacții cutanate severe, umflarea buzelor sau a feței
- cădere a părului

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ DIFLUCAN

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Diflucan după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Diflucan

- Substanța activă este fluconazolul.
- Fiecare capsulă conține fluconazol 150 mg.
- Celelalte componente sunt:

**Conținutul capsulei:** lactoză monohidrat, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, laurilsulfat de sodiu.

**Capsula:** gelatină, dioxid de titan (E171) și Patent blue V (E131)

**Cerneala de inscripționare:** shellac, oxid negru de fer, butanol, etanol anhidru, apă purificată, propilenglicol, spirt metilat industrial, izopropanol, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu.

### Cum arată Diflucan și conținutul ambalajului

- Diflucan 150 mg capsule prezintă corp albastru deschis și capac albastru deschis. Capsulele sunt inscripționate cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-150".
- Diflucan este disponibil sub formă de cutii cu un blister conținând o capsulă.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest prospect a fost aprobat în:**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {SM/Agenția}: [A se completa la nivel național]

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg capsule**  
**Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg capsule**  
**Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 150 mg capsule**  
**Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 200 mg capsule**

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]  
fluconazol

### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Diflucan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Diflucan
3. Cum să luați Diflucan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diflucan
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE DIFLUCAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Diflucan aparține unui grup de medicamente denumite “antifungice”. Substanța activă este fluconazolul.

Diflucan capsule este utilizat la adulți pentru tratarea infecțiilor produse de fungi și poate fi folosit și pentru prevenirea infecțiilor candidozice. Majoritatea infecțiilor fungice sunt produse de o levură denumită *Candida*.

### **Adulți**

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Meningita criptococică – infecție fungică la nivelul creierului
- Coccidiomicoză – o afecțiune a sistemului bronhopulmonar
- Infecțiile produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Candidoza mucoaselor – infecții ale mucoasei gurii, gâtului și stomatita datorată protezei dentare
- Candidoza genitală - infecția vaginului sau penisului
- Infecții fungice ale pielii, de exemplu, “piciorul de atlet”, dermatofitiile, micozele unghiilor

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea reapariției meningitei criptococice
- prevenirea reapariției candidozei mucoaselor
- scăderea incidenței candidozei vaginale
- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar);

### **Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani)**

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Candidoza mucoaselor - infecții ale mucoasei gurii, gâtului
- Infecțiile produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Meningita criptococică – infecție fungică la nivelul creierului

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar)
- prevenirea reapariției meningitei criptococice.

## 2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI DIFLUCAN

### Nu luați Diflucan

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fluconazol, la alte medicamente pe care le-ați luat pentru tratarea infecțiilor cu fungi sau la oricare dintre componentele medicamentului Diflucan. Simptomele pot fi senzație de mâncărime, înroșire a pielii sau dificultăți de respirație.
- dacă luați astemizol sau terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor)
- dacă luați cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului)
- dacă luați pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale)
- dacă luați chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac)
- dacă luați eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor)

### Aveți grijă deosebită când utilizați Diflucan

#### Spuneți medicului dumneavoastră

- dacă suferiți de boli de ficat sau rinichi
- dacă suferiți de boli de inimă, inclusiv tulburări de ritm cardiac
- dacă aveți valori anormale ale concentrației de potasiu, calciu sau magneziu în sânge
- dacă apar reacții cutanate severe (senzație de mâncărime, înroșire a pielii) sau dificultăți de respirație

#### Utilizarea altor medicamente

Informați **imediat** medicul dumneavoastră dacă luați astemizol, terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor), cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului), pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale), chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac) sau eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor) deoarece aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Diflucan (vezi pct. “Nu luați Diflucan”).

Unele medicamente pot interacționa cu Diflucan. Informați medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină sau rifabutină (antibiotice folosite pentru tratarea infecțiilor)
- alfentanil, fentanil (utilizate pentru anestezie)
- amitriptilină, nortriptilină (utilizate pentru tratarea depresiei)
- amfotericină B, voriconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
- medicamente care fluidifică sângele și previn formarea cheagurilor de sânge (warfarină sau alte medicamente asemănătoare)
- benzodiazepine (midazolam, triazolam sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru a vă liniști
- carbamazepină, fenitoină (folosite în tratamentul epilepsiei)
- nifedipină, isradipină, amlodipină, felodipină și losartan (pentru tratarea hipertensiunii arteriale – presiune mare a sângelui)
- ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus (folosite la pacienții cu transplant pentru a preveni respingerea acestuia)
- ciclofosfamidă, alcaloizi din Vinca (vincristină, vinblastină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru tratamentul cancerului
- halofantrină (utilizată pentru tratamentul malariei)

- statine (atorvastatină, simvastatină și fluvastatină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru scăderea concentrațiilor mari de colesterol
- metadonă (utilizată în durere)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS))
- contraceptive orale
- prednison (medicament steroidian)
- zidovudină, cunoscut și sub denumirea de AZT; saquinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- medicamente utilizate pentru tratarea diabetului zaharat, precum clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă sau tolbutamidă
- teofilină (folosită în tratamentul astmului bronșic)
- vitamina A (supliment alimentar)

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

### **Folosirea Diflucan împreună cu alimente și băuturi**

Acest medicament poate fi administrat între mese sau în timpul acestora.

### **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați. Nu luați Diflucan dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați decât dacă v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În cazul în care conduceți vehicule sau folosiți utilaje trebuie să aveți în vedere faptul că pot apărea ocazional amețeli sau convulsii.

### **Informații importante privind unele componente ale Diflucan**

Acest medicament conține o cantitate mică de lactoză (glucidă din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. CUM SĂ LUAȚI DIFLUCAN**

Luați întotdeauna Diflucan exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înghițiți capsula întreagă, împreună cu un pahar cu apă. Se recomandă să luați capsulele în același moment în fiecare zi.

Dozele obișnuite ale acestui medicament în diferite tipuri de infecție sunt prezentate mai jos:



## Adulți

Afecțiune	Doză
Tratamentul meningitei criptococice	400 mg în prima zi, apoi 200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 6 până la 8 săptămâni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.
Prevenirea recidivei meningitei criptococice	200 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul coccidiomicozelor	200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 11 până la 24 de luni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.
Infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	800 mg în prima zi, apoi 400 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului și stomatitei datorate protezei dentare	200 mg până la 400 mg în prima zi apoi 100 mg până la 200 mg până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul candidozei mucoaselor – dozele depind de localizarea infecției	50 până la 400 mg o dată pe zi timp de 7 până la 30 de zile, până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Oprirea infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului	100 mg până la 400 mg o dată pe zi, sau 200 mg de 3 ori pe săptămână cât timp există risc de infectare
Tratamentul candidozei genitale	150 mg ca doză unică
Reducerea reparației candidozei genitale	150 mg la fiecare a treia zi, în total 3 doze (ziua 1, 4 și 7) și apoi o dată pe săptămână cât timp există risc de infectare.
Tratamentul infecțiilor fungice ale pielii și unghiilor	În funcție de localizarea infecției 50 mg o dată pe zi, 150 mg o dată pe săptămână, o doză unică de 300 mg până la 400 mg sau 300 mg o dată pe săptămână timp de 2 până la 4 săptămâni (în “piciorul de atlet” tratamentul se poate prelungi până la 6 săptămâni, în infecțiile unghiilor, tratamentul va fi prelungit până când unghia infectată este înlocuită)
Prevenirea infecțiilor cu <i>Candida</i> (dacă sistemul imun este deficitar)	200 până la 400 mg o dată pe zi cât timp există risc de infectare.

### Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Respectați doza recomandată de către medicul dumneavoastră (doza recomandată fie pentru adult, fie copil).

### Copii cu vârsta mai mică de 11 ani

Doza maximă recomandată copiilor este de 400 mg o dată pe zi.

Doza va fi recomandată în funcție de greutatea copilului în kg:

Afecțiune	Doză zilnică
Candidoza mucoaselor și infecții la nivelul gâtului produse de <i>Candida</i> – doza și durata tratamentului depind de severitatea și localizarea infecției	3 mg/kg corp (se pot administra 6 mg/kg corp în prima zi)
Meningita criptococică sau infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	6 mg până la 12 mg/kg corp
Prevenirea infecției produse de <i>Candida</i> la copii (dacă sistemul imun este deficitar)	3 mg până la 12 mg/kg corp

### Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 săptămâni

Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 4 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 2 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 48 de ore.

Administrarea la copii cu vârsta mai mică de 2 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 3 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 72 de ore.

Medicii uneori prescriu doze diferite de acestea. Luați întotdeauna medicamentul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Vârstnici

Dacă nu aveți probleme cu rinichii, se recomandă aceleași doze ca și la adult.

### Pacienți cu probleme renale

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza, în funcție de starea rinichilor.

### Dacă luați mai mult Diflucan decât trebuie

Dacă luați prea multe capsule odată este posibil să vă simțiți rău. În acest caz, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate medicală. În cazul unui posibil supradozaj, puteți auzi, vedea, simți sau gândi lucruri care nu sunt reale (halucinații și coportament paranoid). Poate fi necesară instituirea unui tratament simptomatic (măsuri de susținere și, dacă este necesar, lavaj gastric).

### Dacă uitați să luați Diflucan

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă se apropie momentul la care trebuie să luați doza următoare, nu mai luați doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Diflucan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Puține persoane pot să manifeste **reacții alergice** la medicament deși reacțiile alergice grave sunt rare. Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai jos, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**:

- respirație șuierătoare brusc instalată, respirație dificilă sau senzație de apăsare în piept;
- umflarea pleoapelor, feței sau buzelor;
- mâncărime generalizată, înroșirea pielii sau apariția de pete roșii însoțită de mâncărime;
- erupții cutanate
- reacții cutanate severe, cum sunt erupțiile care produc vezicule (la nivelul gurii și limbii)

Diflucan vă poate afecta ficatul. Simptomele problemelor cu ficatul includ:

- oboseală
- pierderea poftei de mâncare
- vărsături
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)

Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai sus, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

#### **Alte reacții adverse:**

În plus, dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacțiile adverse frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 100, sunt:

- dureri de cap
- disconfort stomacal, diaree, greață (senzație de rău), vărsături
- creșterea valorilor la testele sanguine hepatice
- erupții trecătoare pe piele

Reacțiile adverse mai puțin frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000, sunt:

- scăderea numărului de celule roșii din sânge care poate determina paloare a pielii și slăbiciune sau dificultăți în respirație
- scăderea poftei de mâncare
- dificultate de a dormi, somnolență
- convulsii, amețeli, senzație de învârtire (vertij), furnicături, înțepături sau amorțeală, modificări în perceperea gustului
- constipație, digestie îngreunată, gaze, gură uscată
- dureri musculare
- afectarea funcției ficatului și îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- papule, vezicule (urticarie), mâncărime, transpirație abundentă
- oboseală, stare generală de rău, febră

Reacțiile adverse rare, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000, sunt:

- scăderea din sânge a numărului de celule albe care luptă împotriva infecțiilor și scăderea din sânge a numărului de celule cu rol în oprirea sângerării
- modificarea culorii pielii în roșu sau purpuriu, care poate fi determinată de scăderea numărului plachetelor sanguine, alte modificări ale celulelor din sânge
- modificări ale testelor de laborator (creșterea concentrației de colesterol sau grăsimi)
- scăderea concentrației potasiului din sânge,
- tremurături,
- modificări ale electrocardiografei (EKG), modificări ale frecvenței și ritmului inimii
- insuficiență hepatică
- reacții alergice (uneori severe), incluzând erupții veziculare generalizate și exfolierea pielii, reacții cutanate severe, umflarea buzelor sau a feței
- cădere a părului

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ DIFLUCAN

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Diflucan capsule după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Diflucan

- Substanța activă este fluconazolul.
- Fiecare capsulă conține fluconazol 50 mg, 100 mg, 150 mg sau 200 mg.
- Celelalte componente sunt:

**Conținutul capsulei:** lactoză monohidrat, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, laurilsulfat de sodiu.

### Învelișul capsulei:

**Capsule 50 mg:** gelatină, dioxid de titan (E171) și patent blue V (E131)

**Capsule 100 mg:** gelatină, dioxid de titan (E171) eritrozină (E127) și patent blue V (E131)

**Capsule 150 mg:** gelatină, dioxid de titan (E171) și patent blue V (E131)

**Capsule 200 mg:** gelatină, dioxid de titan (E171) eritrozină (E127) și carmin indigo (E132)

**Cerneala de inscripționare:** shellac, oxid negru de fer (E172), butanol, etanol anhidru, apă purificată, propilenglicol, spirt metilat industrial, izopropanol, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu.

### Cum arată Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg și 200 mg, capsule și conținutul ambalajului

Diflucan 50 mg capsule prezintă corp alb și capac albastru deschis. Capsulele sunt inscripționate cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-50".

Diflucan 100 mg capsule prezintă corp alb și capac albastru. Capsulele sunt inscripționate cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-100".

Diflucan 150 mg capsule prezintă corp albastru deschis și capac albastru deschis. Capsulele sunt inscripționate cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-150".

Diflucan 200 mg capsule prezintă corp alb și capac roșu închis. Capsulele sunt inscripționate cu cerneală neagră, cu "Pfizer" și codul "FLU-200".

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg și 200 mg este disponibil sub formă de cutii conținând 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.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest prospect a fost aprobat în:**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {SM/Agenția}: [A se completa la nivel național]

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 5 mg/ml soluție orală [vezi Anexa I – A se completa la nivel național] fluconazol

#### Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### În acest prospect găsiți:

1. Ce este Diflucan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Diflucan
3. Cum să luați Diflucan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diflucan
6. Informații suplimentare

#### 1. CE ESTE DIFLUCAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Diflucan aparține unui grup de medicamente denumite “antifungice”. Substanța activă este fluconazolul.

Diflucan capsule este utilizat la adulți pentru tratarea infecțiilor produse de fungi și poate fi folosit și pentru prevenirea infecțiilor candidozice. Majoritatea infecțiilor fungice sunt produse de o levură denumită *Candida*.

#### Adulți

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Meningita criptococică – infecție fungică la nivelul creierului
- Coccidiomicoză – o afecțiune a sistemului bronhopulmonar
- Infecțiile produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Candidoza mucoaselor – infecții ale mucoasei gurii, gâtului și stomatita datorată protezei dentare
- Candidoza genitală - infecția vaginului sau penisului
- Infecții fungice ale pielii, de exemplu, “piciorul de atlet”, dermatofitiile, micozele unghiilor

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea reparației meningitei criptococice
- prevenirea reparației candidozei mucoaselor
- scăderea incidenței candidozei vaginale
- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar);

#### Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani)

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Candidoza mucoaselor - infecții ale mucoasei gurii, gâtului
- Infecțiile produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Meningita criptococică – infecție fungică la nivelul creierului

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar)

- prevenirea reapariției meningitei criptococice.

## 2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI DIFLUCAN

### Nu luați Diflucan

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fluconazol, la alte medicamente pe care le-ați luat pentru tratarea infecțiilor cu fungi sau la oricare dintre componentele medicamentului Diflucan. Simptomele pot fi senzație de mâncărime, înroșire a pielii sau dificultăți de respirație.
- dacă luați astemizol sau terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor)
- dacă luați cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului)
- dacă luați pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mentale)
- dacă luați chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac)
- dacă luați eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor)

### Aveți grijă deosebită când utilizați Diflucan

#### Spuneți medicului dumneavoastră

- dacă suferiți de boli de ficat sau rinichi
- dacă suferiți de boli de inimă, inclusiv tulburări de ritm cardiac
- dacă aveți valori anormale ale concentrației de potasiu, calciu sau magneziu în sânge
- dacă apar reacții cutanate severe (senzație de mâncărime, înroșire a pielii) sau dificultăți de respirație

#### Utilizarea altor medicamente

Informați **imediat** medicul dumneavoastră dacă luați astemizol, terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor), cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului), pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale), chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac) sau eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor) deoarece aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Diflucan (vezi pct. "Nu luați Diflucan").

Unele medicamente pot interacționa cu Diflucan. Informați medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină sau rifabutină (antibiotice folosite pentru tratarea infecțiilor)
- alfentanil, fentanil (utilizate pentru anestezie)
- amitriptilină, nortriptilină (utilizate pentru tratarea depresiei)
- amfotericină B, voriconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
- medicamente care fluidifică sângele și previn formarea cheagurilor de sânge (warfarină sau alte medicamente asemănătoare)
- benzodiazepine (midazolam, triazolam sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru a vă liniști
- carbamazepină, fenitoină (folosite în tratamentul epilepsiei)
- nifedipină, isradipină, amlodipină, felodipină și losartan (pentru tratarea hipertensiunii arteriale – presiune mare a sângelui)
- ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus (folosite la pacienții cu transplant pentru a preveni respingerea acestuia)
- ciclofosfamidă, alcaloizi din Vinca (vincristină, vinblastină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru tratamentul cancerului
- halofantrină (utilizată pentru tratamentul malariei)
- statine (atorvastatină, simvastatină și fluvastatină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru scăderea concentrațiilor mari de colesterol
- metadonă (utilizată în durere)

- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS))
- contraceptive orale
- prednison (medicament steroidian)
- zidovudină, cunoscut și sub denumirea de AZT; saquinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- medicamente utilizate pentru tratarea diabetului zaharat, precum clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă sau tolbutamidă
- teofilină (folosită în tratamentul astmului bronșic)
- vitamina A (supliment alimentar)

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

### **Folosirea Diflucan împreună cu alimente și băuturi**

Acest medicament poate fi administrat între mese sau în timpul acestora.

### **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați. Nu luați Diflucan dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați decât dacă v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În cazul în care conduceți vehicule sau folosiți utilaje trebuie să aveți în vedere faptul că pot apărea ocazional amețeli sau convulsii.

### **Informații importante privind unele componente ale Diflucan**

Diflucan conține zahăr.

- Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- O doză de 10 ml conține 1,3 g de zahăr. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă aveți diabet.
- În cazul utilizării pe o perioadă mai lungă de 2 săptămâni, poate afecta dantura.

Diflucan conține și glicerol. Glicerolul poate provoca durere de cap, iritație gastrică și diaree.

## **3. CUM SĂ LUAȚI DIFLUCAN**

**Luați întotdeauna Diflucan exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.** Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Se recomandă să luați acest medicament în același moment în fiecare zi.

Dozele obișnuite ale acestui medicament în diferite tipuri de infecție sunt prezentate mai jos:

### **Adulți**

<b>Afecțiune</b>	<b>Doză</b>
Tratamentul meningitei criptococice	400 mg în prima zi, apoi 200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 6 până la 8 săptămâni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.



Prevenirea recidivei meningitei criptococice	200 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul coccidiomicozelor	200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 11 până la 24 de luni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.
Infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	800 mg în prima zi, apoi 400 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului și stomatitei datorate protezei dentare	200 mg până la 400 mg în prima zi apoi 100 mg până la 200 mg până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul candidozei mucoaselor – dozele depind de localizarea infecției	50 până la 400 mg o dată pe zi timp de 7 până la 30 de zile, până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Oprirea infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului	100 mg până la 400 mg o dată pe zi, sau 200 mg de 3 ori pe săptămână cât timp există risc de infectare
Tratamentul candidozei genitale	150 mg ca doză unică
Reducerea reapariției candidozei genitale	150 mg la fiecare a treia zi, în total 3 doze (ziua 1, 4 și 7) și apoi o dată pe săptămână cât timp există risc de infectare.
Tratamentul infecțiilor fungice ale pielii și unghiilor	În funcție de localizarea infecției 50 mg o dată pe zi, 150 mg o dată pe săptămână, o doză unică de 300 mg până la 400 mg sau 300 mg o dată pe săptămână timp de 2 până la 4 săptămâni (în “piciorul de atlet” tratamentul se poate prelungi până la 6 săptămâni, în infecțiile unghiilor, tratamentul va fi prelungit până când unghia infectată este înlocuită)
Prevenirea infecțiilor cu <i>Candida</i> (dacă sistemul imun este deficitar)	200 până la 400 mg o dată pe zi cât timp există risc de infectare.

### Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Respectați doza recomandată de către medicul dumneavoastră (doza recomandată fie pentru adult, fie copil).

### Copii cu vârsta mai mică de 11 ani

Doza maximă recomandată copiilor este de 400 mg o dată pe zi.

Doza va fi recomandată funcție de greutatea copilului în kg:

Afecțiuni	Doză zilnică
Candidoza mucoaselor și infecții la nivelul gâtului produse de <i>Candida</i> – doza și durata tratamentului depind de severitatea și localizarea infecției	3 mg/kg corp (se pot administra 6 mg/kg corp în prima zi)
Meningita criptococică sau infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	6 mg până la 12 mg/kg corp
Prevenirea infecției produse de <i>Candida</i> la copii (dacă sistemul imun este deficitar)	3 mg până la 12 mg/kg corp

## **Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 săptămâni**

Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 4 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 2 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 48 de ore.

Administrarea la copii cu vârsta mai mică de 2 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 3 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 72 de ore.

Medicii uneori prescriu doze diferite de acestea. Luați întotdeauna medicamentul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

## **Vârstnici**

Dacă nu aveți probleme cu rinichii, se recomandă aceleași doze ca și la adult.

## **Pacienți cu probleme renale**

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza, în funcție de starea rinichilor.

## **Dacă luați mai mult Diflucan decât trebuie**

Dacă luați prea mult Diflucan este posibil să vă simțiți rău. În acest caz, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate medicală. În cazul unui posibil supradozaj, puteți auzi, vedea, simți sau gândi lucruri care nu sunt reale (halucinații și comportament paranoid). Poate fi necesară instituirea unui tratament simptomatic (măsurile de susținere și, dacă este necesar, lavaj gastric).

## **Dacă uitați să luați Diflucan**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă se apropie momentul la care trebuie să luați doza următoare, nu mai luați doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Diflucan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Puține persoane pot să manifeste **reacții alergice** la medicament deși reacțiile alergice grave sunt rare. Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai jos, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**:

- respirație șuierătoare brusc instalată, respirație dificilă sau senzație de apăsare în piept;
- umflarea pleoapelor, feței sau buzelor;
- mâncărime generalizată, înroșirea pielii sau apariția de pete roșii însoțită de mâncărime;
- erupții cutanate
- reacții cutanate severe, cum sunt erupțiile care produc vezicule (la nivelul gurii și limbii)

Diflucan vă poate afecta ficatul. Simptomele problemelor cu ficatul includ:

- oboseală
- pierderea poftei de mâncare
- vărsături

- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)

Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai sus, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

#### **Alte reacții adverse:**

În plus, dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacțiile adverse frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 100, sunt:

- dureri de cap
- disconfort stomacal, diaree, greață (stare de rău), vărsături
- creșterea valorilor la testele sanguine hepatice
- erupții trecătoare pe piele

Reacțiile adverse mai puțin frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000, sunt:

- scăderea numărului de celule roșii din sânge care poate determina paloare a pielii și slăbiciune sau dificultăți în respirație
- scăderea poftei de mâncare
- dificultate de a dormi, somnolență
- convulsii, amețeli, senzație de învârtire (vertij), furnicături, înțepături sau amorțeală, modificări în perceperea gustului
- constipație, digestie îngreunată, gaze, gură uscată
- dureri musculare
- afectarea funcției ficatului și îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- papule, vezicule (urticarie), mâncărime, transpirație abundentă
- oboseală, stare generală de rău, febră

Reacțiile adverse rare, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000, sunt:

- scăderea din sânge a numărului de celule albe care luptă împotriva infecțiilor și scăderea din sânge a numărului de celule cu rol în oprirea sângerării
- modificarea culorii pielii în roșu sau purpuriu, care poate fi determinată de scăderea numărului plachetelor sanguine, alte modificări ale celulelor din sânge
- modificări ale testelor de laborator (creșterea concentrației de colesterol sau grăsimi)
- scăderea concentrației potasiului din sânge,
- tremurături,
- modificări ale electrocardiografei (EKG), modificări ale frecvenței și ritmului inimii
- insuficiență hepatică
- reacții alergice (uneori severe), incluzând erupții veziculare generalizate și exfolierea pielii, reacții cutanate severe, umflarea buzelor sau a feței
- cădere a părului

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ DIFLUCAN**

- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Diflucan după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- După prima deschidere, Diflucan poate fi utilizat timp de maximum 30 de zile.
- Nu utilizați medicamentul dacă observați semne de deteriorare, precum miros neobișnuit, modificarea culorii medicamentului, particule vizibile sau cristalizare vizibilă.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE**

### **Ce conține Diflucan**

- Substanța activă este fluconazolul.
- Celelalte componente sunt: zahăr, glicerol 85%, apă purificată, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, aromă lichidă de cireșe.

### **Cum arată Diflucan și conținutul ambalajului**

Diflucan se prezintă sub formă de soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie, cu o vâscozitate superioară apei și este furnizat în flacon de sticlă brună cu capac cu filet, conținând 750 mg fluconazol.

Mărimea ambalajului: 150 ml.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest prospect a fost aprobat în:**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {SM/Agenția}: [A se completa la nivel național]

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală**  
**Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală**

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]  
fluconazol

### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Diflucan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Diflucan
3. Cum să luați Diflucan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diflucan
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE DIFLUCAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Diflucan aparține unui grup de medicamente denumite “antifungice”. Substanța activă este fluconazolul.

Diflucan capsule este utilizat la adulți pentru tratarea infecțiilor produse de fungi, și poate fi folosit și pentru prevenirea infecțiilor candidozice. Majoritatea infecțiilor fungice sunt produse de o levură denumită *Candida*.

### **Adulți**

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Meningita criptococică – infecție fungică la nivelul creierului
- Coccidiomicoză – o afecțiune a sistemului bronhopulmonar
- Infecțiile produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Candidoza mucoaselor – infecții ale mucoasei gurii, gâtului și stomatita datorată protezei dentare
- Candidoza genitală - infecția vaginului sau penisului
- Infecții fungice ale pielii, de exemplu, “piciorul de atlet”, dermatofitiile, micozele unghiilor

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea reapariției meningitei criptococice
- prevenirea reapariției candidozei mucoaselor
- scăderea incidenței candidozei vaginale
- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar);

### **Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani)**

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Candidoza mucoaselor - infecții ale mucoasei gurii, gâtului
- Infecțiile produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Meningita criptococică – infecție fungică la nivelul creierului

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar)
- prevenirea reapariției meningitei criptococice.

## 2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI DIFLUCAN

### Nu luați Diflucan

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fluconazol, la alte medicamente pe care le-ați luat pentru tratarea infecțiilor cu fungi sau la oricare dintre componentele medicamentului Diflucan. Simptomele pot fi senzație de mâncărime, înroșire a pielii sau dificultăți de respirație.
- dacă luați astemizol sau terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor)
- dacă luați cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului)
- dacă luați pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale)
- dacă luați chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac)
- dacă luați eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor)

### Aveți grijă deosebită când utilizați Diflucan

#### Spuneți medicului dumneavoastră

- dacă suferiți de boli de ficat sau rinichi
- dacă suferiți de boli de inimă, inclusiv tulburări de ritm cardiac
- dacă aveți valori anormale ale concentrației de potasiu, calciu sau magneziu în sânge
- dacă apar reacții cutanate severe (senzație de mâncărime, înroșire a pielii) sau dificultăți de respirație

#### Utilizarea altor medicamente

Informați **imediat** medicul dumneavoastră dacă luați astemizol, terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor), cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului), pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale), chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac) sau eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor) deoarece aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Diflucan (vezi pct. "Nu luați Diflucan").

Unele medicamente pot interacționa cu Diflucan. Informați medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină sau rifabutină (antibiotice folosite pentru tratarea infecțiilor)
- alfentanil, fentanil (utilizate pentru anestezie)
- amitriptilină, nortriptilină (utilizate pentru tratarea depresiei)
- amfotericină B, voriconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
- medicamente care fluidifică sângele și previn formarea cheagurilor de sânge (warfarină sau alte medicamente asemănătoare)
- benzodiazepine (midazolam, triazolam sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru a vă liniști
- carbamazepină, fenitoină (folosite în tratamentul epilepsiei)
- nifedipină, isradipină, amlodipină, felodipină și losartan (pentru tratarea hipertensiunii arteriale – presiune mare a sângelui)
- ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus (folosite la pacienții cu transplant pentru a preveni respingerea acestuia)
- ciclofosfamidă, alcaloizi din Vinca (vincristină, vinblastină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru tratamentul cancerului
- halofantrină (utilizată pentru tratamentul malariei)
- statine (atorvastatină, simvastatină și fluvastatină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru scăderea concentrațiilor mari de colesterol
- metadonă (utilizată în durere)

- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS))
- contraceptive orale
- prednison (medicament steroidian)
- zidovudină, cunoscut și sub denumirea de AZT; saquinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- medicamente utilizate pentru tratarea diabetului zaharat, precum clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă sau tolbutamidă
- teofilină (folosită în tratamentul astmului bronșic)
- vitamina A (supliment alimentar)

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

### **Folosirea Diflucan împreună cu alimente și băuturi**

Acest medicament poate fi administrat între mese sau în timpul acestora.

### **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați. Nu luați Diflucan dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați decât dacă v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În cazul în care conduceți vehicule sau folosiți utilaje trebuie să aveți în vedere faptul că pot apărea ocazional amețeli sau convulsii.

### **Informații importante privind unele componente ale Diflucan**

Diflucan pulbere pentru suspensie orală conține zahăr.

- Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- O doză de 10 ml conține 5,6 g de zahăr sau mai mult. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă aveți diabet.
- În cazul utilizării pe o perioadă mai lungă de 2 săptămâni, poate afecta dantura.

## **3. CUM SĂ LUAȚI DIFLUCAN**

**Luați întotdeauna Diflucan exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.** Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Se recomandă să luați acest medicament în același moment în fiecare zi.

Dozele obișnuite ale acestui medicament în diferite tipuri de infecție sunt prezentate mai jos:

### **Adulți**

<b>Afecțiune</b>	<b>Doză</b>
Tratamentul meningitei criptococice	400 mg în prima zi, apoi 200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 6 până la 8 săptămâni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.

Prevenirea recidivei meningitei criptococice	200 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul coccidiomicozelor	200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 11 până la 24 de luni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.
Infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	800 mg în prima zi, apoi 400 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului și stomatitei datorate protezei dentare	200 mg până la 400 mg în prima zi apoi 100 mg până la 200 mg până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul candidozei mucoaselor – dozele depind de localizarea infecției	50 până la 400 mg o dată pe zi timp de 7 până la 30 de zile, până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Oprirea infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului	100 mg până la 400 mg o dată pe zi, sau 200 mg de 3 ori pe săptămână cât timp există risc de infectare
Tratamentul candidozei genitale	150 mg ca doză unică
Reducerea reapariției candidozei genitale	150 mg la fiecare a treia zi, în total 3 doze (ziua 1, 4 și 7) și apoi o dată pe săptămână cât timp există risc de infectare.
Tratamentul infecțiilor fungice ale pielii și unghiilor	În funcție de localizarea infecției 50 mg o dată pe zi, 150 mg o dată pe săptămână, o doză unică de 300 mg până la 400 mg sau 300 mg o dată pe săptămână timp de 2 până la 4 săptămâni (în “piciorul de atlet” tratamentul se poate prelungi până la 6 săptămâni, în infecțiile unghiilor, tratamentul va fi prelungit până când unghia infectată este înlocuită)
Prevenirea infecțiilor cu <i>Candida</i> (dacă sistemul imun este deficitar)	200 până la 400 mg o dată pe zi cât timp există risc de infectare.

### Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Respectați doza recomandată de către medicul dumneavoastră (doza recomandată fie pentru adult, fie copil).

### Copii cu vârsta mai mică de 11 ani

Doza maximă recomandată copiilor este de 400 mg o dată pe zi.

Doza va fi recomandată în funcție de greutatea copilului în kg:

Afecțiune	Doză zilnică
Candidoza mucoaselor și infecții la nivelul gâtului produse de <i>Candida</i> – doza și durata tratamentului depind de severitatea și localizarea infecției	3 mg/kg corp (se pot administra 6 mg/kg corp în prima zi)
Meningita criptococică sau infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	6 mg până la 12 mg/kg corp
Prevenirea infecției produse de <i>Candida</i> la copii (dacă sistemul imun este deficitar)	3 mg până la 12 mg/kg corp



## **Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 săptămâni**

Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 4 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 2 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 48 de ore.

Administrarea la copii cu vârsta mai mică de 2 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 3 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 72 de ore.

Medicii uneori prescriu doze diferite de acestea. Luați întotdeauna medicamentul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

## **Vârșnici**

Dacă nu aveți probleme cu rinichii, se recomandă aceleași doze ca și la adult.

## **Pacienți cu probleme renale**

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza, în funcție de starea rinichilor.

## **Instrucțiuni privind prepararea suspensiei:**

Se recomandă ca farmacistul să vă prepare Diflucan pulbere pentru suspensie orală, înainte să vi-l elibereze. Instrucțiunile sunt prezentate într-o secțiune a acestui prospect dedicată profesioniștilor din domeniul sănătății.

## **Instrucțiuni privind utilizarea:**

A se agita flaconul închis cu suspensia reconstituită înainte de fiecare utilizare.

## **Instrucțiuni privind utilizarea seringii pediatrică (Aplicabil numai dacă există pe piață în țara dumneavoastră)**

Agitați energic suspensia preparată.

1. Deschideți flaconul (capacul de siguranță)

2. Introduceți adaptorul fixat la seringă, pe gâtul flaconului (1,2 – a se vedea Figura 1)

3. Întoarceți flaconul cu seringă în jos și extrageți cantitatea de suspensie recomandată de către medic (Figura 2). Gradațiile de pe seringă sunt redată în ml.

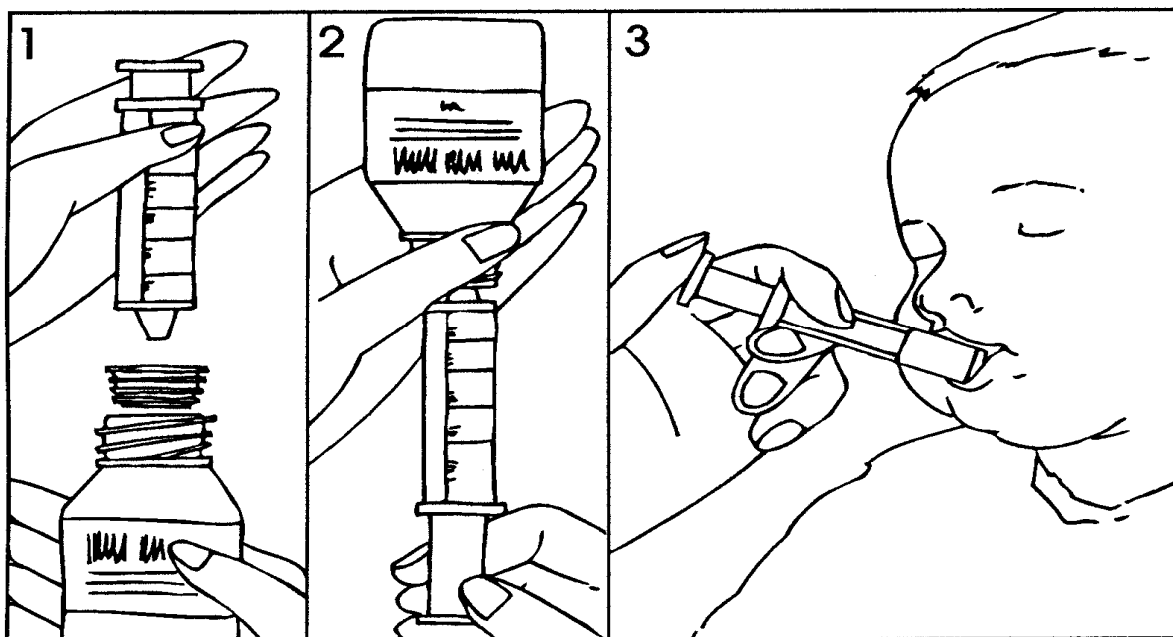
La copii nu trebuie depășite dozele zilnice maxime pentru adulți (vezi pct. "3. CUM SĂ LUAȚI DIFLUCAN")

4. Îndepărtați seringă de pe flacon.

5. În cazul copiilor mai mici, medicamentul poate fi administrat în gură, direct din seringă. În timpul administrării, copilul trebuie să stea în poziție verticală. Îndreptați seringă către interiorul obrazului și introduceți suspensia încet în gura copilului (Figura 3). În cazul copiilor mai mari, suspensia se poate administra după ce a fost transferată într-o lingură.

6. Spălați seringă după fiecare utilizare.

7. Închideți flaconul cu capacul de siguranță; adaptorul va rămâne pe gâtul flaconului.



### Dacă luați mai mult Diflucan decât trebuie

Dacă luați prea mult Diflucan este posibil să vă simțiți rău. În acest caz, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate medicală. În cazul unui posibil supradozaj, puteți auzi, vedea, simți sau gândi lucruri care nu sunt reale (halucinații și comportament paranoid). Poate fi necesară instituirea unui tratament simptomatic (măsuri de susținere și, dacă este necesar, lavaj gastric).

### Dacă uitați să luați Diflucan

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă se apropie momentul la care trebuie să luați doza următoare, nu mai luați doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Diflucan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Puține persoane pot să manifeste **reacții alergice** la medicament deși reacțiile alergice grave sunt rare. Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai jos, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**:

- respirație șuierătoare brusc instalată, respirație dificilă sau senzație de apăsare în piept;
- umflarea pleoapelor, feței sau buzelor;
- mâncărime generalizată, înroșirea pielii sau apariția de pete roșii însoțită de mâncărime;
- erupții cutanate
- reacții cutanate severe, cum sunt erupțiile care produc vezicule (la nivelul gurii și limbii)

Diflucan vă poate afecta ficatul. Simptomele problemelor cu ficatul includ:

- oboseală
- pierderea poftei de mâncare

- vărsături
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)

Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai sus, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

#### **Alte reacții adverse:**

În plus, dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacțiile adverse frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 100, sunt:

- dureri de cap
- disconfort stomacal, diaree, greață (senzație de rău), vărsături
- creșterea valorilor la teste sanguine hepatice
- erupții trecătoare pe piele

Reacțiile adverse mai puțin frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000, sunt:

- scăderea numărului de celule roșii din sânge care poate determina paloare a pielii și slăbiciune sau dificultăți în respirație
- scăderea poftei de mâncare
- dificultate de a dormi, somnolență
- convulsii, amețeli, senzație de învârtire (vertij), furnicături, înțepături sau amorțeală, modificări în perceperea gustului
- constipație, digestie îngreunată, gaze, gură uscată
- dureri musculare
- afectarea funcției ficatului și îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- papule, vezicule (urticarie), mâncărime, transpirație abundentă
- oboseală, stare generală de rău, febră

Reacțiile adverse rare, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000, sunt:

- scăderea din sânge a numărului de celule albe care luptă împotriva infecțiilor și scăderea din sânge a numărului de celule cu rol în oprirea sângerării
- modificarea culorii pielii în roșu sau purpuriu, care poate fi determinată de scăderea numărului plachetelor sanguine, alte modificări ale celulelor din sânge
- modificări ale testelor de laborator (creșterea concentrației de colesterol sau grăsimi)
- scăderea concentrației potasiului din sânge,
- tremurături,
- modificări ale electrocardiogramei (EKG), modificări ale frecvenței și ritmului inimii
- insuficiență hepatică
- reacții alergice (uneori severe), incluzând erupții veziculare generalizate și exfolierea pielii, reacții cutanate severe, umflarea buzelor sau a feței
- cădere a părului

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ DIFLUCAN**

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Diflucan după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- **Pulbere pentru suspensie orală (flacon a 60 ml)**
- A se păstra flaconul bine închis. A se păstra la temperaturi sub 25°C.
- **Pulbere pentru suspensie orală (flacon a 175 ml)**
- A se păstra flaconul bine închis. A se păstra la temperaturi sub 25°C.

- A se păstra suspensia reconstituită la temperaturi sub 30°C, a nu se congela.
- Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 28 de zile.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Diflucan

- Substanța activă este fluconazolul.
- Celelalte componente sunt: zahăr, dioxid de siliciu coloidal anhidru, dioxid de titan (E 171), gumă xanthan, citrat de sodium, acid citric anhidru, benzoat de sodium, aromă naturală de portocală (conține ulei de portocală și maltodextrină).

### Cum arată Diflucan 10 mg/ml și 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală și conținutul ambalajului

#### Flacon a 60 ml

- Diflucan 10 mg/ml și 40 mg/ml pulbere pentru suspensie orală se prezintă sub formă de pulbere uscată, albă până la aproape albă. După adăugarea cantității prevăzute de apă peste pulbere (așa cum este descris în prospectul pentru personalul medical) se obține o suspensie albă până la aproape albă, cu aromă de portocală, conținând echivalentul a 10 mg sau 40 mg fluconazol pe 1 ml.
- După reconstituirea pulberii cu cantitatea prevăzută de apă se obțin 35 ml suspensie.
- Pot fi furnizate o linguriță dozatoare a 5 ml și/sau o seringă gradată a 5 ml prevăzută cu adaptor flexibil pentru flacon, pentru a măsura doza corectă.

#### Flacon a 175 ml

- Diflucan 10 mg/ml pulbere pentru suspensie orală se prezintă sub formă de pulbere uscată, albă până la aproape albă. După adăugarea cantității prevăzute de apă peste pulbere (așa cum este descris în prospectul pentru personalul medical) se obține o suspensie albă până la aproape albă, cu aromă de portocală, conținând echivalentul a 10 mg fluconazol per 1 ml.
- După reconstituirea pulberii cu cantitatea prevăzută de apă se obțin 100 ml suspensie.
- Este furnizată și o măsură dozatoare pentru a măsura doza corectă.

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

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest prospect a fost aprobat în:**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {SM/Agenția}: [A se completa la nivel național]

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

**Instrucțiuni privind prepararea suspensiei:**

Suspensia reconstituită prezintă culoare albă până la aproape albă și aromă de portocală.

**Flacon a 60 ml:**

1. Se lovește ușor flaconul pentru a afâna pulberea.
2. Se adaugă o cantitate mică de apă plată și se agită energic. Se adaugă apă până la semnul de pe flacon (corespunzător la 24 ml de apă).
3. Se agită energic timp de 1-2 minute, pentru a obține o suspensie omogenă.
4. Se scrie data de expirare a suspensiei reconstituite pe eticheta flaconului (perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 28 de zile). Nicio cantitate de suspensie nu trebuie utilizată după această dată și trebuie returnată farmacistului.

**Flacon a 175 ml:**

1. Se lovește ușor flaconul pentru a afâna pulberea.
2. Se măsoară 66 ml de apă plată și se adaugă apa în flacon.
3. Se agită energic timp de 1 până la 2 minute, pentru a obține o suspensie omogenă.
4. Se scrie data de expirare a suspensiei reconstituite pe eticheta flaconului (perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 28 de zile). Nicio cantitate de suspensie nu trebuie utilizată după această dată și trebuie returnată farmacistului.

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Diflucan și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml soluție perfuzabilă

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]  
fluconazol

#### Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### În acest prospect găsiți:

1. Ce este Diflucan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Diflucan
3. Cum să luați Diflucan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diflucan
6. Informații suplimentare

### 1. CE ESTE DIFLUCAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Diflucan aparține unui grup de medicamente denumite “antifungice”. Substanța activă este fluconazolul.

Diflucan este utilizat la adulți pentru tratarea infecțiilor produse de fungi, și poate fi folosit și pentru prevenirea infecțiilor candidozice. Majoritatea infecțiilor fungice sunt produse de o levură denumită *Candida*.

#### Adulți

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Meningită criptococică – infecție fungică la nivelul creierului
- Coccidiomicoză – o afecțiune a sistemului bronhopulmonar
- Infecții produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Candidoza mucoaselor – infecții ale mucoasei gurii, gâtului și stomatita datorată protezei dentare

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea reapariției meningitei criptococice
- prevenirea reapariției candidozei mucoaselor
- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar);

#### Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani)

Medicul vă poate recomanda medicamentul pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- Candidoza mucoaselor - infecții ale mucoasei gurii, gâtului
- Infecțiile produse de *Candida* și localizate în sânge, organe interne (inimă, plămâni) sau căile urinare
- Meningita criptococică – infecție fungică la nivelul creierului

Tratamentul cu Diflucan vă poate fi recomandat și pentru:

- prevenirea infecțiilor cu *Candida* (dacă sistemul imun este deficitar)
- prevenirea reapariției meningitei criptococice.

## 2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI DIFLUCAN

### Nu luați Diflucan

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fluconazol, la alte medicamente pe care le-ați luat pentru tratarea infecțiilor cu fungi sau la oricare dintre componentele medicamentului Diflucan. Simptomele pot fi senzație de mâncărime, înroșire a pielii sau dificultăți de respirație.
- dacă luați astemizol sau terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor)
- dacă luați cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului)
- dacă luați pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale)
- dacă luați chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac)
- dacă luați eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor)

### Aveți grijă deosebită când utilizați Diflucan

#### Spuneți medicului dumneavoastră

- dacă suferiți de boli de ficat sau rinichi
- dacă suferiți de boli de inimă, inclusiv tulburări de ritm cardiac
- dacă aveți valori anormale ale concentrației de potasiu, calciu sau magneziu în sânge
- dacă apar reacții cutanate severe (senzație de mâncărime, înroșire a pielii) sau dificultăți de respirație

#### Utilizarea altor medicamente

Informați **imediat** medicul dumneavoastră dacă luați astemizol, terfenadină (medicamente antihistaminice pentru tratamentul alergiilor), cisapridă (un medicament folosit pentru afecțiuni ale stomacului), pimozidă (un medicament folosit pentru afecțiuni mintale), chinidină (un medicament folosit pentru tulburări de ritm cardiac) sau eritromicină (antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor) deoarece aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Diflucan (vezi pct. "Nu luați Diflucan").

Multe medicamente pot interacționa cu Diflucan. Informați medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină sau rifabutină (antibiotice folosite pentru tratarea infecțiilor)
- alfentanil, fentanil (utilizate pentru anestezie)
- amitriptilină, nortriptilină (utilizate pentru tratarea depresiei)
- amfotericină B, voriconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
- medicamente care fluidifică sângele și previn formarea cheagurilor de sânge (warfarină sau alte medicamente asemănătoare)
- benzodiazepine (midazolam, triazolam sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru a vă liniști
- carbamazepină, fenitoină (folosite în tratamentul epilepsiei)
- nifedipină, isradipină, amlodipină, felodipină și losartan (pentru tratarea hipertensiunii arteriale – presiune mare a sângelui)
- ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus (folosite la pacienții cu transplant pentru a preveni respingerea acestuia)
- ciclofosfamidă, alcaloizi din Vinca (vincristină, vinblastină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru tratamentul cancerului
- halofantrină (utilizată pentru tratamentul malariei)
- statine (atorvastatină, simvastatină și fluvastatină sau medicamente asemănătoare) utilizate pentru scăderea concentrațiilor mari de colesterol
- metadonă (utilizată în durere)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS))

- contraceptive orale
- prednison (medicament steroidian)
- zidovudină, cunoscut și sub denumirea de AZT; saquinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- medicamente utilizate pentru tratarea diabetului zaharat, precum clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă sau tolbutamidă
- teofilină (folosită în tratamentul astmului bronșic)
- vitamina A (supliment alimentar)

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

### Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați. Nu utilizați Diflucan dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați decât dacă v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În cazul în care conduceți vehicule sau folosiți utilaje trebuie să aveți în vedere faptul că pot apărea ocazional amețeli sau convulsii.

### Informații importante privind unele componente ale Diflucan

Acest medicament conține 0,154 mmoli de sodiu/ml, fapt ce trebuie luat în considerare de către pacienții cu dietă de sodiu controlată.

## 3. CUM SĂ LUAȚI DIFLUCAN

Acest medicament se administrează de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală în perfuzie intravenoasă lentă. Diflucan este furnizat sub formă de soluție. Nu va fi diluat suplimentar. La sfârșitul acestui prospect există informații suplimentare destinate personalului medical.

Dozele uzuale de Diflucan pentru diferite tipuri de infecție sunt prezentate mai jos. Dacă aveți întrebări în privința motivului pentru care vi se administrează Diflucan, întrebați medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

### Adulți

Afecțiune	Doză
Tratamentul meningitei criptococice	400 mg în prima zi, apoi 200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 6 până la 8 săptămâni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.
Prevenirea recidivei meningitei criptococice	200 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul coccidiomicozelor	200 până la 400 mg o dată pe zi timp de 11 până la 24 de luni sau mai mult dacă este necesar. Există cazuri în care dozele pot fi crescute până la 800 mg.



Infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	800 mg în prima zi, apoi 400 mg o dată pe zi până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului și stomatitei datorate protezei dentare	200 mg până la 400 mg în prima zi apoi 100 mg până la 200 mg până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Tratamentul candidozei mucoaselor – dozele depind de localizarea infecției	50 până la 400 mg o dată pe zi timp de 7 până la 30 de zile, până când vi se recomandă întreruperea tratamentului.
Oprirea infecțiilor la nivelul mucoasei gurii, gâtului	100 mg până la 400 mg o dată pe zi, sau 200 mg de 3 ori pe săptămână cât timp există risc de infectare
Prevenirea infecțiilor cu <i>Candida</i> (dacă sistemul imun este deficitar)	200 până la 400 mg o dată pe zi cât timp există risc de infectare.

### Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Respectați doza recomandată de către medicul dumneavoastră (doza recomandată fie pentru adult, fie copil).

### Copii cu vârsta mai mică de 11 ani

Doza maximă recomandată la copii este de 400 mg o dată pe zi.

Doza va fi recomandată în funcție de greutatea copilului în kg:

Afecțiune	Doză zilnică
Candidoza mucoaselor și infecții la nivelul gâtului produse de <i>Candida</i> – doza și durata tratamentului depind de severitatea și localizarea infecției	3 mg/kg corp (se pot administra 6 mg/kg corp în prima zi)
Meningita criptococică sau infecții fungice interne produse de <i>Candida</i>	6 mg până la 12 mg/kg corp
Prevenirea infecției produse de <i>Candida</i> la copii (dacă sistemul imun este deficitar)	3 mg până la 12 mg/kg corp

### Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 săptămâni

Administrarea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 4 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 2 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 48 de ore.

Administrarea la copii cu vârsta mai mică de 2 săptămâni:

Se recomandă dozele de mai sus dar administrate la fiecare 3 zile. Doza maximă este 12 mg/kg corp la fiecare 72 de ore.

Medicii uneori prescriu doze diferite de acestea. Luați întotdeauna medicamentul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

**Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.**

### Vârstnici

Dacă nu aveți probleme cu rinichii, se recomandă aceleași doze ca și la adult.

### Pacienți cu probleme renale

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza, în funcție de starea rinichilor.

### **Dacă vi s-a administrat mai mult Diflucan decât trebuie**

Dacă sunteți îngrijorat că vi s-a administrat o cantitate prea mare de Diflucan, contactați imediat medicul sau asistenta medicală. În cazul unui posibil supradozaj, puteți auzi, vedea, simți sau gândi lucruri care nu sunt reale (halucinații și comportament paranoid).

### **Dacă s-a uitat administrarea unei doze de Diflucan**

Deoarece tratamentul se face sub strictă supraveghere medicală, este puțin probabil ca o doză să fie omisă. Totuși, în cazul în care credeți că o doză a fost omisă, atrageți atenția medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Diflucan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Puține persoane pot să manifeste **reacții alergice** la medicament deși reacțiile alergice grave sunt rare. Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai jos, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**:

- respirație șuierătoare brusc instalată, respirație dificilă sau senzație de apăsare în piept;
- umflarea pleoapelor, feței sau buzelor;
- mâncărime generalizată, înroșirea pielii sau apariția de pete roșii însoțită de mâncărime;
- erupții cutanate
- reacții cutanate severe, cum sunt erupțiile care produc vezicule (la nivelul gurii și limbii)

Diflucan vă poate afecta ficatul. Simptomele problemelor cu ficatul includ:

- oboseală
- pierderea poftei de mâncare
- vărsături
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)

Dacă manifestați unul dintre simptomele de mai sus, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.

### **Alte reacții adverse:**

În plus, dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacțiile adverse frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 100, sunt:

- dureri de cap
- disconfort stomacal, diaree, greață (senzație de rău), vărsături
- creșterea valorilor la testele sanguine hepatice
- erupții trecătoare pe piele

Reacțiile adverse mai puțin frecvente, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000, sunt:

- scăderea numărului de celule roșii din sânge care poate determina paloare a pielii și slăbiciune sau dificultăți în respirație
- scăderea poftei de mâncare
- dificultate de a dormi, somnolență
- convulsii, amețeli, senzație de învârtire (vertij), furnicături, înțepături sau amorțeală, modificări în perceperea gustului

- constipație, digestie îngreunată, gaze, gură uscată
- dureri musculare
- afectarea funcției ficatului și îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- papule, vezicule (urticarie), mâncărime, transpirație abundentă
- oboseală, stare generală de rău, febră

Reacțiile adverse rare, care afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000, sunt:

- scăderea din sânge a numărului de celule albe care luptă împotriva infecțiilor și scăderea din sânge a numărului de celule cu rol în oprirea sângerării
- modificarea culorii pielii în roșu sau purpuriu, care poate fi determinată de scăderea numărului plachetelor sanguine, alte modificări ale celulelor din sânge
- modificări ale testelor de laborator (creșterea concentrației de colesterol sau grăsimi)
- scăderea concentrației potasiului din sânge,
- tremurături,
- modificări ale electrocardiografei (EKG), modificări ale frecvenței și ritmului inimii
- insuficiență hepatică
- reacții alergice (uneori severe), incluzând erupții ulcerative generalizate și exfolierea pielii, reacții cutanate severe, umflarea buzelor sau a feței
- pierdere a părului

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ DIFLUCAN

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Diflucan după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Flacoane de sticlă: A nu se congela.
- Pungi PVC plastificate: A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela. Acest medicament este pentru o singură utilizare. După deschidere, orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

### Ce conține Diflucan

- Substanța activă este fluconazolul.
- Fiecare ml conține fluconazol 2 mg.
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile și clorură de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

### Cum arată Diflucan și conținutul ambalajului

Diflucan se prezintă sub forma unei soluții limpezi, incoloră, fără particule vizibile.

Este furnizat în flacoane de sticlă sau în pungi de PVC plastificate la exterior, conținând 50 mg, 100 mg, 200 mg sau 400 mg fluconazol. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

**Acest prospect a fost aprobat în:**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {SM/Agenția}: [A se completa la nivel național]

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

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

Fluconazol soluție perfuzabilă este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

- a) Dextroză 5% și 20%
- b) Soluție Ringer
- c) Soluție Hartmann
- d) Clorură de potasiu în dextroză
- e) Hidrogenocarbonat de sodiu 4,2% and 5%
- f) Aminofuzină 3,5%
- g) Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (soluție pentru dializă intraperitoneală 6,36%)

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

Soluția perfuzabilă este pentru o singură utilizare.

Din punct de vedere microbiologic, soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioada și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și 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.

Diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice. Înainte de administrare, soluția trebuie controlată vizual pentru a observa eventuale 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.