

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 50 ml di soluzione per infusione endovenosa contiene fluconazolo 100 mg.
1 fiala da 100 ml di soluzione per infusione endovenosa contiene fluconazolo 200 mg.
1 fiala da 200 ml di soluzione per infusione endovenosa contiene fluconazolo 400 mg.

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di fluconazolo.

Eccipienti con effetti noti:

1 ml di soluzione per infusione contiene 9 mg di sodio cloruro (equivalenti a 0,154 mmol di sodio).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Liquido incolore, trasparente, senza particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni micotiche (vedere paragrafo 5.1).

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml è indicato negli adulti per il trattamento di:

- meningite criptococcica (vedere paragrafo 4.4);
- coccidioidomicosi (vedere paragrafo 4.4);
- candidiasi invasiva;
- candidiasi delle mucose, comprese candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candiduria e candidiasi mucocutanea cronica;
- candidiasi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentaria) in caso di igiene orale o trattamento locale non adeguati.

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml è indicato negli adulti per la profilassi di:

- recidiva di meningite criptococcica in pazienti con un alto rischio di ricaduta;

- recidiva di candidiasi orofaringea o esofagea in pazienti affetti da HIV ad alto rischio di presentare ricadute;
- infezioni da candida in pazienti con neutropenia prolungata, ad esempio pazienti con patologie ematologiche maligne sottoposti a chemioterapia o pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1).

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml è indicato per neonati a termine, lattanti, infanti, bambini e adolescenti da 0 a 17 anni:

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml è utilizzato nel trattamento di candidiasi delle mucose (orofaringee, esofagee), candidiasi invasive, meningite criptococcica e nella profilassi di infezioni da candida in pazienti immunocompromessi. Fluconazolo Angelini 2 mg/ml può essere utilizzato come terapia di mantenimento per prevenire recidive di meningite criptococcica in bambini ad alto rischio di ricaduta (vedere paragrafo 4.4). La terapia può essere istituita prima di conoscere i risultati delle colture e di altri test di laboratorio; tuttavia, all'arrivo di tali risultati, è necessario adeguare la terapia anti-infettiva di conseguenza.

Bisogna tenere in considerazione le linee guida ufficiali per l'utilizzo appropriato degli antimicotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere basata sulla natura e sulla gravità dell'infezione micotica. La terapia per le infezioni che richiedono dosi multiple deve proseguire fino a quando i parametri clinici ed i test di laboratorio non indicano una recessione dell'infezione micotica attiva. Un periodo di trattamento inadeguato può portare alla recidiva dell'infezione attiva.

Adulti

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
Criptococcosi	- Trattamento della meningite criptococcica	Dose di carico: 400 mg il giorno 1 Dose successiva: 200-400 mg al giorno	Generalmente almeno 6-8 settimane. Nelle infezioni potenzialmente fatali la dose giornaliera può essere aumentata fino a 800 mg.
	- Terapia di mantenimento per prevenire le ricadute di meningite criptococcica nei pazienti ad alto rischio di recidiva	200 mg al giorno	Indefinitamente, ad una dose giornaliera di 200 mg.
Coccidioidomicosi		200-400 mg al giorno	11-24 mesi o più, in base al paziente. È possibile prendere in considerazione un dosaggio di 800 mg al giorno per alcune

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
			infezioni e in particolare per le meningiti.
Candidiasi invasive		Dose di carico: 800 mg il giorno 1 Dose successiva: 400 mg al giorno	Generalmente la durata raccomandata della terapia per la candidemia è di 2 settimane dopo i risultati della prima emocoltura negativa e la risoluzione dei segni e dei sintomi attribuibili ad essa.
Trattamento di candidiasi delle mucose	- Candidiasi orofaringea	Dose di carico: 200-400 mg il giorno 1 Dose successiva: 100-200 mg al giorno	7-21 giorni (fino a che la candidiasi orofaringea non è in remissione). Il trattamento può essere continuato più a lungo nei pazienti con grave compromissione immunitaria.
	- Candidiasi esofagea	Dose di carico: 200-400 mg il giorno 1 Dose successiva: 100-200 mg al giorno	14-30 giorni (fino a quando la candidiasi esofagea non è in remissione). Il trattamento può essere prolungato nei pazienti con grave compromissione immunitaria.
	- Candiduria	200-400 mg al giorno	7-21 giorni. Il trattamento può essere prolungato nei pazienti con grave compromissione immunitaria.
	- Candidiasi atrofica cronica	50 mg al giorno	14 giorni
	- Candidiasi mucocutanea cronica	50-100 mg al giorno	Fino a 28 giorni. Il trattamento può essere prolungato in base alla gravità dell'infezione, alla compromissione immunitaria o all'infezione di base.
Prevenzione delle recidive di candidiasi delle mucose nei pazienti affetti da	- Candidiasi orofaringea	100-200 mg al giorno o 200 mg 3 volte a settimana	Un periodo indefinito per pazienti con immunosoppressione cronica.

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
HIV ad elevato rischio di recidiva	- Candidiasi esofagea	100-200 mg al giorno o 200 mg 3 volte a settimana	Un periodo indefinito per pazienti con immunosoppressione cronica.
Profilassi delle infezioni da candida		200-400 mg	Il trattamento deve iniziare alcuni giorni prima dell'insorgenza prevista di neutropenia e continuare per 7 giorni dopo la sua scomparsa, quando la conta dei neutrofili sale sopra i 1.000/mm ³ .

Popolazioni speciali

Anziani

Il dosaggio deve essere adeguato in base alla funzionalità renale (vedere “*Compromissione della funzione renale*”).

Compromissione della funzione renale

Il fluconazolo viene eliminato prevalentemente attraverso le urine in forma immodificata. Non sono necessari aggiustamenti per le terapie a dose singola. I pazienti (compresi quelli pediatrici) con compromissione della funzione renale cui siano somministrate dosi ripetute di fluconazolo devono inizialmente assumere da 50 a 400 mg, in base alla dose giornaliera raccomandata per l'indicazione specifica. Dopo questa dose di carico iniziale, la dose giornaliera (a seconda dell'indicazione) deve essere modificata in base alla seguente tabella:

Clearance della creatinina (ml/min)	Percentuale di dose raccomandata
> 50	100%
≤ 50 (in assenza di dialisi)	50%
Dialisi regolare	100 % dopo ogni dialisi

Ai pazienti sottoposti a dialisi regolare deve essere somministrato il 100% della dose raccomandata dopo ogni seduta di dialisi; nei giorni in cui non sono sottoposti a dialisi, deve essere somministrata loro una dose ridotta in base alla clearance della creatinina.

Compromissione della funzione epatica

I dati disponibili su pazienti con compromissione della funzione epatica sono limitati. Di conseguenza, il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica non bisogna superare la dose massima giornaliera di 400 mg.

Come per le analoghe infezioni negli adulti, la durata del trattamento deve essere basata sulla risposta clinica e micologica. Fluconazolo Angelini 2 mg/ml è somministrato in un'unica dose giornaliera.

Per i pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale, vedere il dosaggio al paragrafo “*Compromissione della funzione renale*”. La farmacocinetica del fluconazolo non

è stata studiata nella popolazione pediatrica con insufficienza renale (per i "neonati a termine" che spesso manifestano principalmente immaturità renale, vedere di seguito).

Lattanti, infanti e bambini (da 28 giorni a 11 anni):

Indicazione	Posologia	Raccomandazioni
- Candidiasi delle mucose	Dose iniziale: 6 mg/kg Dose successiva: 3 mg/kg al giorno	Il primo giorno è possibile somministrare la dose iniziale per raggiungere più rapidamente i livelli dello stato stazionario.
- Candidiasi invasive - Meningite criptococcica	Dose: 6-12 mg/kg al giorno	In base alla gravità della patologia.
- Terapia di mantenimento per la prevenzione di ricadute di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di recidiva	Dose: 6 mg/kg al giorno	In base alla gravità della patologia.
- Profilassi della <i>Candida</i> nei pazienti immunocompromessi	Dose: 3-12 mg/kg al giorno	In base all'entità e alla durata della neutropenia indotta (vedere la posologia per gli adulti).

Adolescenti (tra 12 e 17 anni):

in base al peso ed allo sviluppo puberale, il medico potrebbe aver bisogno di valutare la posologia più appropriata (per adulti o per bambini). I dati clinici indicano che i bambini hanno una clearance del fluconazolo maggiore rispetto a quella riscontrata negli adulti. Dosi da 100, 200 e 400 mg negli adulti corrispondono a dosi da 3, 6 e 12 mg/kg nei bambini per ottenere un'esposizione sistemica paragonabile.

Neonati a termine (da 0 a 27 giorni):

nei neonati l'escrezione di fluconazolo avviene lentamente. Per i neonati a termine ci sono pochi dati di farmacocinetica a supporto di questa posologia (vedere paragrafo 5.2).

Età	Posologia	Raccomandazioni
Neonati a termine (da 0 a 14 giorni)	Somministrare la stessa dose in mg/kg prevista per lattanti, infanti e bambini ogni 72 ore.	Non deve essere superata la dose massima di 12 mg/kg ogni 72 ore.
Neonati a termine (da 15 a 27 giorni)	Somministrare la stessa dose in mg/kg prevista per lattanti, infanti e bambini ogni 48 ore.	Non deve essere superata la dose massima di 12 mg/kg ogni 48 ore.

Metodo di somministrazione

Il fluconazolo può essere somministrato per via orale o mediante infusione endovenosa, in base allo stato clinico del paziente. La conversione dalla somministrazione per via endovenosa a quella per via orale, o viceversa, non richiede alcuna modificazione della dose giornaliera.

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml può essere somministrato per infusione endovenosa a una velocità che non superi i 10 ml/min. Fluconazolo Angelini 2 mg/ml è formulato in una soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e ogni 200 mg (flacone da 100 ml) contengono 15 mmol di Na⁺ e Cl⁻. Dal momento che Fluconazolo Angelini 2 mg/ml si presenta come una soluzione diluita a base di sodio cloruro, bisognerà prestare particolare attenzione alla velocità di somministrazione per i pazienti che richiedono una restrizione di sodio o di liquidi.

Per istruzioni sulla manipolazione del prodotto, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai composti azolici correlati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di terfenadina è controindicata nei pazienti che assumono fluconazolo a dosi multiple di 400 mg al giorno o maggiori, sulla base dei risultati di uno studio sulle interazioni di dosi multiple. La somministrazione concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati attraverso il citocromo P450 (CYP) 3A4, come cisapride, astemizolo, pimozone, chinidina ed eritromicina, è controindicata nei pazienti che assumono fluconazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tinea capitis

Il fluconazolo è stato studiato per il trattamento della *tinea capitis* nei bambini. La sua efficacia non si è rivelata superiore rispetto a quella della griseofulvina e la percentuale di successo complessiva è stata inferiore al 20%. Pertanto il fluconazolo non deve essere utilizzato per il trattamento della *tinea capitis*.

Criptococchi

Le evidenze sull'efficacia del fluconazolo nel trattamento della criptococchi di altri siti (es: criptococchi polmonare o cutanea) sono limitate, quindi non è possibile fornire raccomandazioni di dosaggio.

Micosi endemiche profonde

Le evidenze sull'efficacia del fluconazolo nel trattamento di altre forme di micosi endemiche come *paracoccidioomicosi*, *sporotricosi linfocutanea* ed *istoplasmosi* sono limitate, quindi non è possibile fornire raccomandazioni di dosaggio.

Sistema renale

Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con patologie renali (vedere paragrafo 4.2).

Sistema epatobiliare

Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica.

Il fluconazolo è stato associato a rari casi di grave tossicità epatica, talvolta fatali, soprattutto nei pazienti con gravi patologie di base. Nei casi di epatotossicità associata al fluconazolo non è stato possibile stabilire una relazione con la dose totale giornaliera, la

durata della terapia, il sesso o l'età del paziente. L'epatotossicità del fluconazolo si è generalmente rivelata reversibile alla sospensione del trattamento.

I pazienti che sviluppano valori anormali nei test epatici durante la terapia con fluconazolo devono essere tenuti sotto controllo per il possibile sviluppo di un danno epatico più grave. Il paziente deve essere a conoscenza dei sintomi che suggeriscono la presenza di gravi effetti epatici (forte astenia, anoressia, nausea persistente, vomito e ittero). Il trattamento con fluconazolo deve essere interrotto immediatamente ed il paziente deve consultare un medico.

Sistema cardiovascolare

Alcuni azoli, incluso il fluconazolo, sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma. Il fluconazolo causa un prolungamento dell'intervallo QT attraverso l'inibizione del flusso dei Canali Rettificanti del Potassio (Ikr). Il prolungamento dell'intervallo QT causato da altri medicinali (come l'amiodarone) può essere amplificato dall'inibizione del citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante la fase successiva alla commercializzazione, nei pazienti che assumevano fluconazolo si sono raramente verificati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di torsioni di punta. Questi casi comprendevano pazienti gravemente malati, con molteplici fattori di rischio confondenti, come malattie strutturali del cuore, anomalie elettrolitiche e farmaci concomitanti che possono aver contribuito alle anomalie del ritmo.

Pazienti con ipokaliemia e insufficienza cardiaca avanzata sono considerati ad aumentato rischio di gravi aritmie ventricolari e torsioni di punta.

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml deve essere somministrato con cautela nei pazienti che presentano queste potenziali condizioni di pro aritmia. La somministrazione concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati attraverso il citocromo P450 (CYP) 3A4 è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Alofantrina

È stato dimostrato che, alla dose terapeutica raccomandata, l'alofantrina prolunga l'intervallo QTc ed è un substrato del CYP3A4. Si sconsiglia pertanto l'uso concomitante di fluconazolo ed alofantrina (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni dermatologiche

Raramente, durante il trattamento con fluconazolo, si sono manifestate reazioni cutanee esfoliative, quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. I pazienti con AIDS sono più soggetti a sviluppare reazioni cutanee gravi a numerosi medicinali. Se un paziente trattato per un'infezione micotica superficiale sviluppa un'eruzione cutanea attribuibile al fluconazolo, la terapia a base di tale medicinale deve essere interrotta. Se compaiono eruzioni cutanee in pazienti con infezioni fungine invasive/sistemiche, questi devono essere monitorati con grande attenzione ed il trattamento con fluconazolo deve essere sospeso qualora compaiano lesioni bollose o eritema multiforme.

Ipersensibilità

In rari casi è stata riportata anafilassi (vedere paragrafo 4.3).

Citocromo P450

Il fluconazolo è un potente inibitore di CYP2C9 e un moderato inibitore di CYP3A4. Il fluconazolo è anche un inibitore di CYP2C19. I pazienti cui viene somministrato fluconazolo in concomitanza con un altro medicinale che possieda un indice terapeutico ristretto e che venga metabolizzato attraverso il CYP2C9, il CYP2C19 e il CYP3A4 devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Terfenadina

La somministrazione concomitante di dosi di fluconazolo al di sotto dei 400 mg al giorno e terfenadina richiedono uno stretto controllo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza surrenale

È noto che il ketoconazolo causa insufficienza surrenale e questo potrebbe essere applicabile, seppur osservato raramente, anche a fluconazolo.

L'insufficienza surrenale correlata al trattamento concomitante con prednisone è descritta nella sezione 4.5.

Eccipienti

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml contiene 0,154 mmol di sodio per ml. Deve tener presente questo fatto, se è a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante dei seguenti medicinali è controindicato:

Cisapride: in pazienti sottoposti a somministrazione concomitante di fluconazolo e cisapride sono stati riportati casi di eventi cardiaci, tra cui torsioni di punta. Uno studio controllato ha segnalato che la somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo una volta al giorno e 20 mg di cisapride quattro volte al giorno porta ad un aumento significativo dei livelli plasmatici di cisapride ed un prolungamento dell'intervallo QTc. La somministrazione contemporanea di cisapride e fluconazolo è dunque controindicata (vedere il paragrafo 4.3).

Terfenadina: sono stati condotti studi di interazione a causa dell'insorgenza di gravi disritmie cardiache secondarie al prolungamento dell'intervallo QTc nei pazienti trattati con altri antimicotici azolici insieme alla terfenadina. Uno studio con una dose giornaliera di 200 mg di fluconazolo non ha dimostrato alcun prolungamento dell'intervallo QTc. Un altro studio con dosi di 400 mg e 800 mg al giorno di fluconazolo ha dimostrato che il fluconazolo, in dosi di 400 mg al giorno o superiori, aumenta significativamente i livelli plasmatici della terfenadina, se i due farmaci vengono somministrati in concomitanza. L'uso concomitante di fluconazolo a dosi di 400 mg al giorno o superiori e terfenadina è controindicato (vedere il paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di fluconazolo a dosi inferiori a 400 mg al giorno e terfenadina deve essere invece attentamente monitorata.

Astemizolo: la somministrazione concomitante di fluconazolo ed astemizolo può diminuire la clearance dell'astemizolo. Le aumentate concentrazioni plasmatiche di astemizolo che ne derivano possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT e, raramente, a torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e astemizolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Pimozide: sebbene non sia stata studiata *in vitro* o *in vivo*, la somministrazione concomitante di fluconazolo e pimozide può causare inibizione del metabolismo della pimozide. Le aumentate concentrazioni plasmatiche di pimozide che ne derivano possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT e raramente a torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Chinidina: sebbene non sia stata studiata *in vitro* o *in vivo*, la somministrazione concomitante di fluconazolo e chinidina può causare inibizione del metabolismo della chinidina. L'utilizzo di chinidina è stato associato al prolungamento dell'intervallo QT e raramente a torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e chinidina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Eritromicina: l'uso concomitante di fluconazolo ed eritromicina può potenzialmente aumentare il rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di

punta) e di conseguenza di morte cardiaca improvvisa. La somministrazione concomitante di fluconazolo ed eritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante dei seguenti medicinali non può essere raccomandato:

Alofantrina: il fluconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica dell'alofantrina a causa dell'effetto inibitorio sul CYP3A4. L'uso concomitante di fluconazolo ed alofantrina può potenzialmente aumentare il rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta) e di conseguenza di morte cardiaca improvvisa. Questa combinazione di farmaci deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante dei seguenti medicinali richiede cautela:

Amiodarone: la somministrazione concomitante di fluconazolo con amiodarone può provocare un prolungamento del QT. Occorre cautela nel caso in cui sia necessario l'uso combinato di fluconazolo e amiodarone, in particolare con dosi elevate di fluconazolo (800 mg).

L'uso concomitante dei seguenti medicinali necessita di precauzioni e aggiustamenti della dose:

L'effetto di altri medicinali su fluconazolo

Rifampicina: la somministrazione concomitante di fluconazolo e rifampicina ha comportato una riduzione del 25% dell'AUC ed una riduzione del 20% dell'emivita del fluconazolo. Pertanto, nei pazienti che assumono contemporaneamente rifampicina, dovrà essere preso in considerazione un incremento del dosaggio di fluconazolo.

Studi di interazione hanno dimostrato che, con la somministrazione di fluconazolo per via orale in concomitanza con alimenti, cimetidina, antiacidi o a seguito di irradiazione corporea totale per trapianto di midollo osseo, non si verifica alcuna compromissione clinicamente significativa dell'assorbimento del fluconazolo.

Idroclorotiazide: in uno studio di interazione farmacocinetica, la co-somministrazione di dosi multiple di idroclorotiazide a volontari sani che assumano fluconazolo ha aumentato la concentrazione plasmatica di fluconazolo del 40%. Un effetto di questa portata non dovrebbe necessitare di un cambio nel regime di dosaggio di fluconazolo nei soggetti che assumono insieme diuretici.

L'effetto di fluconazolo su altri medicinali

Il fluconazolo è un potente inibitore dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) ed un moderato inibitore del CYP3A4. Il fluconazolo è anche un inibitore dell'isoenzima CYP2C19. Oltre alle interazioni osservate/documentate menzionate di seguito, vi è il rischio di aumenti delle concentrazioni plasmatiche di altri composti metabolizzati dal CYP2C9, CYP2C19 e dal CYP3A4 se somministrati in associazione al fluconazolo. Pertanto si deve usare cautela durante l'uso di queste associazioni ed i pazienti devono essere attentamente monitorati. L'effetto inibente del fluconazolo sull'enzima persiste per 4-5 giorni dopo la sospensione del trattamento con fluconazolo a causa della sua lunga emivita (vedere il paragrafo 4.3).

Alfentanil: l'assunzione concomitante di fluconazolo (400 mg) ed alfentanil (20 µg/kg) per via endovenosa in volontari sani ha prodotto un aumento dell' AUC_{10} dell'alfentanil di circa il doppio, probabilmente attraverso l'inibizione del CYP3A4. Tale combinazione può richiedere un aggiustamento della dose.

Amitriptilina, nortriptilina: il fluconazolo aumenta l'effetto dell'amitriptilina e della nortriptilina. La 5-nortriptilina e/o la S-amitriptilina possono essere misurate all'inizio della terapia concomitante e dopo una settimana. Se necessario, i dosaggi di amitriptilina/nortriptilina devono essere aggiustati.

Amfotericina B: la somministrazione concomitante di fluconazolo ed amfotericina B in topi infetti normali ed immunocompromessi ha dato i seguenti risultati: un lieve effetto additivo antimicotico in infezioni sistemiche da *C. albicans*, nessuna interazione in infezioni intracraniche da *Cryptococcus neoformans* ed antagonismo tra i due medicinali in infezioni sistemiche da *Aspergillus fumigatus*. Il significato clinico dei risultati ottenuti in questi studi è sconosciuto.

Anticoagulanti: nell'esperienza post-commercializzazione, come per altri antimicotici azolici, sono stati segnalati episodi di sanguinamento (contusioni, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, ematuria e melena) in associazione al prolungamento del tempo di protrombina in pazienti sottoposti a terapia concomitante di fluconazolo e warfarin. Durante il trattamento concomitante con fluconazolo e warfarin, il tempo di protrombina è stato prolungato fino a 2 volte. Ciò è dovuto probabilmente ad un'inibizione del metabolismo del warfarin attribuibile al CYP2C9. Nei pazienti che assumono contemporaneamente anticoagulanti cumarinici o indanedione e fluconazolo, il tempo di protrombina deve essere tenuto attentamente sotto controllo. Può essere necessario un aggiustamento della dose di anticoagulante.

Benzodiazepine (breve durata di azione), come midazolam, triazolam: a seguito di somministrazione per via orale di midazolam e fluconazolo, si sono verificati un notevole aumento delle concentrazioni di midazolam ed effetti psicomotori. L'assunzione concomitante di fluconazolo 200 mg e midazolam 7,5 mg per via orale ha aumentato l'AUC e l'emivita del midazolam rispettivamente di 3,7 e 2,2 volte. Fluconazolo 200 mg somministrato giornalmente contemporaneamente a triazolam 0,25 mg per via orale ha aumentato l'AUC e l'emivita del triazolam rispettivamente di 4,4 e 2,3 volte. Durante il trattamento concomitante con fluconazolo, sono altresì stati osservati effetti potenziati e prolungati del triazolam. Nel caso in cui nei pazienti in trattamento con fluconazolo sia necessaria una terapia concomitante di benzodiazepine, è opportuno considerare una diminuzione del dosaggio delle benzodiazepine e un adeguato monitoraggio del paziente.

Carbamazepina: il fluconazolo inibisce il metabolismo della carbamazepina ed è stato osservato un aumento del 30% della carbamazepina nel siero. Vi è il rischio di sviluppare tossicità da carbamazepina. Può essere necessario un aggiustamento della dose di carbamazepina in base alla misurazione della concentrazione/effetto.

Antagonisti dei canali del calcio: alcuni calcio-antagonisti (nifedipina, isradipina, amlodipina, verapamil e felodipina) sono metabolizzati dal CYP3A4. Il fluconazolo ha il potenziale di aumentare l'esposizione sistemica dei calcio-antagonisti. Si raccomanda un frequente monitoraggio degli eventi avversi.

Celecoxib: durante il trattamento concomitante con fluconazolo (200 mg al giorno) e celecoxib (200 mg), la C_{max} e l'AUC del celecoxib sono aumentate rispettivamente del 68% e del 134%. In associazione al fluconazolo, potrebbe essere necessario dimezzare la dose di celecoxib.

Ciclofosfamide: la terapia concomitante con ciclofosfamide e fluconazolo porta ad un aumento della bilirubina e della creatinina sieriche. L'associazione può essere utilizzata, prendendo in maggior considerazione il rischio di un aumento della bilirubina e della creatinina sieriche.

Fentanil: è stato riportato un caso fatale di intossicazione da fentanil, causata da una probabile interazione fentanil-fluconazolo. Inoltre, uno studio su volontari sani ha dimostrato che il fluconazolo ritarda significativamente l'eliminazione del fentanil. Elevate concentrazioni di fentanil possono portare a depressione respiratoria. I pazienti devono essere monitorati attentamente per il potenziale rischio di depressione respiratoria. Può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio di fentanil.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi: il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta quando il fluconazolo viene associato agli inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati dal CYP3A4, come l'atorvastatina e la simvastatina o dal CYP2C9 come la fluvastatina. Se la terapia concomitante è necessaria, il paziente deve essere tenuto sotto controllo per l'insorgenza di sintomi di miopatia e rabdomiolisi e deve essere monitorata la creatina chinasi. Gli inibitori della HMG-CoA-reduttasi devono essere sospesi se si osserva un marcato aumento della creatina chinasi oppure si sospetta o diagnostica miopatia o rabdomiolisi.

Immunosoppressori (es: ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus):
ciclosporina: il fluconazolo aumenta significativamente concentrazione ed AUC della ciclosporina. Durante il trattamento concomitante di 200 mg di fluconazolo e 2,7 mg/kg di ciclosporina al giorno, si è verificato un aumento di 1,8 volte dell'AUC della ciclosporina. L'associazione può essere utilizzata riducendo la dose di ciclosporina, a seconda della concentrazione di ciclosporina.

Everolimus: sebbene non siano disponibili studi *in vivo* o *in vitro*, il fluconazolo può aumentare le concentrazioni sieriche di everolimus mediante l'inibizione del CYP3A4.

Sirolimus: il fluconazolo aumenta le concentrazioni plasmatiche di sirolimus, probabilmente inibendo il metabolismo di sirolimus attraverso il CYP3A4 e la P-glicoproteina. Questa associazione può essere utilizzata con un aggiustamento della dose di sirolimus a seconda dell'effetto/misurazione della concentrazione.

Tacrolimus: il fluconazolo può aumentare le concentrazioni sieriche del tacrolimus somministrato per via orale fino a 5 volte, a causa dell'inibizione del metabolismo del tacrolimus attraverso il CYP3A4 nell'intestino. Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici significativi quando il tacrolimus viene somministrato per via endovenosa. Livelli aumentati di tacrolimus sono stati associati a nefrotossicità. La dose orale di tacrolimus deve essere diminuita a seconda della concentrazione di tacrolimus.

Losartan: il fluconazolo inibisce il metabolismo del losartan nel suo metabolita attivo (E-3174) che è responsabile della maggior parte dell'antagonismo del recettore dell'angiotensina II durante il trattamento con il losartan. È necessario monitorare continuamente la pressione sanguigna dei pazienti.

Metadone: il fluconazolo può aumentare la concentrazione sierica del metadone. Può essere necessario l'aggiustamento della dose di metadone.

Farmaci antinfiammatori non steroidei: La C_{max} e l'AUC del flurbiprofene sono aumentate rispettivamente del 23% e dell'81% quando è stato somministrato in associazione al fluconazolo, rispetto alla somministrazione del flurbiprofene da solo. Analogamente, la C_{max} e l'AUC dell'isomero farmacologicamente attivo (S-(+)-ibuprofen) sono aumentate rispettivamente del 15% e dell'82%, quando il fluconazolo è stato somministrato in concomitanza con ibuprofene racemico (400 mg) rispetto alla somministrazione di ibuprofene racemico da solo.

Sebbene non sia stato specificamente studiato, il fluconazolo possiede il potenziale di aumentare l'esposizione sistemica agli altri FANS che sono metabolizzati dal CYP2C9 (es:

naprossene, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Si raccomanda un frequente monitoraggio degli eventi avversi e della tossicità relativi ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.

Fenitoina: il fluconazolo inibisce il metabolismo epatico della fenitoina. Somministrazioni concomitanti ripetute di 200 mg di fluconazolo e 250 mg di fenitoina per endovena hanno causato un aumento del 75% dell'AUC₂₄ e un aumento della C_{min} della fenitoina del 128%. In caso di somministrazione concomitante, i livelli della concentrazione sierica della fenitoina devono essere monitorati, al fine di evitare tossicità da fenitoina.

Prednisone: è stato segnalato un caso di un paziente trapiantato di fegato trattato con prednisone che ha sviluppato insufficienza acuta della corteccia surrenale, alla sospensione di una terapia di tre mesi con fluconazolo. Presumibilmente la sospensione del fluconazolo ha causato un potenziamento dell'attività del CYP3A4 che ha portato ad un aumento del metabolismo del prednisone. Quando il trattamento con fluconazolo viene interrotto, i pazienti in trattamento a lungo termine con fluconazolo e prednisone devono essere attentamente monitorati per l'insufficienza della corteccia surrenale.

Rifabutina: il fluconazolo aumenta le concentrazioni sieriche della rifabutina, portando ad un aumento dell'AUC della rifabutina fino all'80%. Sono stati segnalati casi di uveite nei pazienti in cui fluconazolo e rifabutina erano stati somministrati in concomitanza. Nella terapia in associazione devono essere considerati i sintomi di tossicità da rifabutina.

Saquinavir: il fluconazolo aumenta l'AUC e la C_{max} del saquinavir rispettivamente di circa il 50% ed il 55%, a causa dell'inibizione del metabolismo epatico del saquinavir da parte del CYP3A4 e dell'inibizione della P-glicoproteina. Le interazioni con saquinavir/ritonavir non sono state studiate e potrebbero essere più marcate. Può essere necessario l'aggiustamento della dose di saquinavir.

Sulfoniluree: il fluconazolo somministrato a volontari sani ha determinato un prolungamento dell'emivita sierica delle sulfoniluree (clorpropamide, glibenclamide, glipizide e tolbutamide) somministrate contemporaneamente per via orale. Durante la somministrazione concomitante, si raccomanda un frequente monitoraggio del glucosio ematico ed un'appropriate riduzione della dose di sulfonilurea.

Teofillina: in uno studio di interazione controllato con placebo, la somministrazione di 200 mg di fluconazolo per 14 giorni ha comportato una riduzione del 18% della clearance plasmatica media della teofillina. I pazienti in terapia con alti dosaggi di teofillina o che sono maggiormente a rischio per episodi di tossicità indotti dalla teofillina devono essere attentamente controllati per i segni di tossicità da teofillina quando assumono contemporaneamente fluconazolo. Qualora dovessero manifestarsi segni di tossicità da teofillina, la terapia dovrà essere modificata.

Alcaloidi della Vinca: sebbene non sia stato studiato, il fluconazolo può aumentare i livelli plasmatici di alcaloidi della Vinca (es: vincristina e vinblastina) e causare neurotossicità, che probabilmente è dovuta ad un effetto inibitorio sul CYP3A4.

Vitamina A: è stato segnalato il caso di un paziente trattato con acido tutto-trans-retinoico (vitamina A in forma acida) e fluconazolo in combinazione nel quale si sono sviluppati effetti indesiderati correlati al SNC in forma di pseudotumor *cerebri* che è scomparso dopo la sospensione del trattamento con fluconazolo. Questa associazione può essere usata ma si deve tenere presente l'incidenza di effetti indesiderati correlati al SNC.

Voriconazolo (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e del CYP3A4): la somministrazione concomitante di voriconazolo per via orale (400 mg ogni 12 ore per 1 giorno, poi 200 mg ogni 12 ore per 2,5 giorni) e fluconazolo per via orale (400 mg il primo giorno, poi 200 mg

ogni 24 ore per 4 giorni) a 8 soggetti maschi sani ha provocato un aumento medio della C_{max} e dell'AUC del voriconazolo rispettivamente del 57% (90% IC: 20%, 107%) e del 79% (90% IC: 40%, 128%). Non sono state stabilite la riduzione del dosaggio e/o la frequenza di somministrazione di voriconazolo e fluconazolo che eliminerebbero questo effetto. Se il voriconazolo è utilizzato sequenzialmente dopo il fluconazolo, si raccomanda un monitoraggio degli eventi avversi associati al voriconazolo.

Zidovudina: il fluconazolo aumenta la C_{max} e l'AUC della zidovudina rispettivamente dell'84% e del 74%, a causa di una diminuzione di circa il 45% della clearance della zidovudina in somministrazione orale. L'emivita della zidovudina è stata analogamente prolungata di circa il 128% a seguito della somministrazione concomitante di fluconazolo. I pazienti trattati con questa associazione devono essere monitorati per la possibile insorgenza di reazioni avverse correlate alla zidovudina. Può essere considerata una diminuzione della dose di zidovudina.

Azitromicina: uno studio aperto randomizzato, in cross-over a tre vie, condotto su 18 volontari sani ha valutato l'effetto di una dose singola di 1200 mg di azitromicina per via orale sulla farmacocinetica di una dose singola di 800 mg di fluconazolo, così come l'effetto del fluconazolo sulla farmacocinetica dell'azitromicina: non c'è stata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra fluconazolo ed azitromicina.

Contraccettivi orali: sono stati condotti due studi di farmacocinetica con terapia combinata di contraccettivi orali e dosi multiple di fluconazolo. 50 mg di fluconazolo non hanno prodotto effetti rilevanti sulle concentrazioni degli ormoni, ma la somministrazione giornaliera di 200 mg incrementava l'AUC dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel rispettivamente del 40% e del 24%. Pertanto è improbabile che somministrazioni ripetute di fluconazolo a questi dosaggi modifichino l'efficacia di una terapia combinata a base di contraccettivi orali.

Ivacaftor: la co-somministrazione con ivacaftor, un potenziatore del regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), aumenta l'esposizione ad ivacaftor di 3 volte e ad idorssimetil-ivacaftor di 1,9 volte. Una riduzione della dose di ivacaftor a 150 mg una volta al giorno è raccomandata nei pazienti che assumono contemporaneamente inibitori moderati del CYP3A, come fluconazolo ed eritromicina

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Uno studio osservazionale ha suggerito un aumentato rischio di aborto spontaneo nelle donne in trattamento con fluconazolo durante il primo trimestre.

Sono stati riportati casi di anomalie congenite multiple (incluse brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, ricurvamento femorale e sinostosi radio-omerale) nei neonati le cui madri erano state trattate per tre o più mesi con dosi elevate (400-800 mg al giorno) di fluconazolo per coccidioidomicosi. Il rapporto tra l'uso del fluconazolo e tali eventi non è chiaro.

Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il fluconazolo in dosi standard e per brevi periodi di trattamento non deve essere utilizzato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

Il fluconazolo in dosi elevate e/o per lunghi periodi non deve essere utilizzato in gravidanza, eccetto per infezioni potenzialmente fatali.

Allattamento

Il fluconazolo passa nel latte materno e raggiunge concentrazioni inferiori ai livelli plasmatici. L'allattamento può essere continuato dopo un'unica dose standard da 200 mg o meno di fluconazolo. Si sconsiglia l'allattamento dopo un uso continuato o dosi elevate di fluconazolo.

Fertilità

Il fluconazolo non ha influito sulla fertilità di ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di fluconazolo sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

I pazienti devono essere avvisati della possibilità di manifestare capogiri o convulsioni (vedere paragrafo 4.8) durante l'assunzione di Fluconazolo Angelini 2 mg/ml ed è necessario consigliare loro di non guidare o utilizzare macchinari nel caso si presenti uno di questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più di frequente ($> 1/10$) sono cefalea, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica e rash.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con fluconazolo con le seguenti frequenze: molto comuni ($> 1/10$); comuni ($> 1/100$ e $< 1/10$); non comuni ($> 1/1.000$ e $< 1/100$); rari ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto rari ($> 1/10.000$); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classi di organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Sonnolenza, insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Convulsioni, parestesia, capogiri, alterazione del gusto	Tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache			Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4), prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4)

Classi di organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, vomito, diarrea, nausea	Stipsi dispepsia, flatulenza, secchezza delle fauci	
Patologie epatobiliari	Aumento dell'alanina aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento dell'aspartato aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento della fosfatasi alcalina ematica (vedere paragrafo 4.4)	Colestasi (vedere paragrafo 4.4), ittero (vedere paragrafo 4.4), aumento della bilirubina (vedere paragrafo 4.4)	Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4), necrosi epatocellulare (vedere paragrafo 4.4), epatite (vedere paragrafo 4.4), danno epatocellulare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea (vedere paragrafo 4.4)	Eruzione da farmaco* (vedere paragrafo 4.4), orticaria (vedere paragrafo 4.4), prurito, aumento della sudorazione	Necrosi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4), sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4), pustolosi esantematosa generalizzata acuta (vedere paragrafo 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema del viso, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, malessere, astenia, febbre	

*che include eruzione fissa da farmaci.

Popolazione pediatrica

La tipologia e l'incidenza degli effetti indesiderati e delle alterazioni dei parametri di laboratorio riscontrati nel corso degli studi clinici pediatrici sono paragonabili a quelle osservate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio da fluconazolo e concomitante stato di allucinazione e comportamento paranoide.

In caso di sovradosaggio, si può rendere necessario un trattamento sintomatico (con un'adeguata terapia di supporto ed eventualmente lavanda gastrica). Il fluconazolo viene escreto in massima parte attraverso le urine; probabilmente una diuresi forzata aumenta la percentuale di eliminazione. Una seduta di emodialisi di 3 ore diminuisce i livelli plasmatici di circa il 50%.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02AC01.

Meccanismo d'azione

Il fluconazolo è un antimicotico triazolico. La sua principale modalità di azione è l'inibizione della demetilazione del 14-alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase fondamentale della biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa metilsteroli è legato alla conseguente perdita di ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere responsabile dell'attività antimicotica del fluconazolo. Il fluconazolo si è dimostrato più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

È stato dimostrato che dosi di fluconazolo di 50 mg al giorno somministrate per 28 giorni abbiano influenza sui livelli sierici di testosterone nell'uomo o sulla concentrazione di steroidi nelle donne in età fertile. Il fluconazolo assunto in dosi giornaliere da 200-400 mg non ha rivelato effetti clinicamente significativi sui livelli di steroidi endogeni o sulla risposta alla stimolazione con ACTH in volontari sani maschi. Studi di interazione con antipirina indicano che dosi singole o multiple di fluconazolo 50 mg non influiscono sul suo metabolismo.

Sensibilità *in vitro*

In vitro, il fluconazolo mostra un'attività antimicotica contro la maggior parte delle specie clinicamente più comuni di *Candida* (comprese *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). La *C. glabrata* ha mostrato un'ampia gamma di sensibilità, mentre la *C. krusei* è resistente al fluconazolo.

Inoltre il fluconazolo ha mostrato attività *in vitro* verso *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, così come verso i lieviti endemici *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Gli studi sugli animali hanno indicato una correlazione tra i valori delle MIC e l'efficacia sulle micosi sperimentali causate da *Candida* spp. Gli studi clinici hanno dimostrato un rapporto lineare di circa 1:1 tra l'AUC e la dose di fluconazolo. C'è un rapporto diretto, benché imperfetto, tra l'AUC o la dose e l'efficacia della risposta clinica al trattamento della

candidosi orale e, in misura minore, della candidemia. Analogamente l'efficacia è meno probabile per infezioni causate da ceppi con una MIC di fluconazolo più elevata.

Meccanismo/i di resistenza

Le *Candida* spp. hanno sviluppato numerosi meccanismi di resistenza agli antimicotici azolici. I ceppi micotici che hanno sviluppato uno o più di questi meccanismi di resistenza mostrano concentrazioni minime inibenti (MIC) elevate al fluconazolo, le quali incidono negativamente sull'efficacia *in vivo* e a livello clinico.

Sono stati riportati casi di sovrainfezioni con le specie da *Candida* diverse dalla *C. albicans*, che spesso sono intrinsecamente non sensibili al fluconazolo (es. *Candida krusei*). In questi casi potrebbe essere necessaria una terapia antimicotica alternativa.

Breakpoint (secondo EUCAST)

Sulla base delle analisi dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica, della sensibilità *in vitro* e della risposta clinica l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ha determinato i breakpoint per il fluconazolo per le specie da *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007) -version 2). Essi sono stati suddivisi in breakpoint non correlati alla specie, che sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie, e breakpoint correlati alla specie, per le specie associate più frequentemente alle infezioni nell'uomo. I breakpoint sono illustrati nella tabella sottostante:

Antimicotico	Breakpoint correlati alla specie (S≤/R>)					Breakpoint non correlati alla specie ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida a krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazolo	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensibile, R = resistente

A = i breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati soprattutto sulla base dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie. Sono usati solamente per gli organismi che non hanno breakpoint specifici.

-- = test di sensibilità non raccomandato, poiché la specie non è adatta alla terapia con questo medicinale.

IE = non ci sono evidenze sufficienti sul fatto che la specie in questione sia adatta alla terapia con questo medicinale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del fluconazolo sono simili in seguito a somministrazione endovenosa o orale.

Assorbimento

A seguito di somministrazione per via orale, il fluconazolo viene ben assorbito e i livelli plasmatici (e la biodisponibilità sistemica) sono superiori al 90% dei valori raggiunti a seguito di somministrazione per via endovenosa. L'assorbimento dopo assunzione per via orale non è stato modificato dalla concomitante assunzione di cibo. I picchi di concentrazione plasmatica a digiuno sono raggiunti dopo 0,5-1,5 ore dall'assunzione. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose ingerita. Il 90% dei livelli dello

stato stazionario viene raggiunto dopo 4-5 giorni, con somministrazioni ripetute una volta al giorno. In seguito alla somministrazione di una dose di carico (giorno 1) pari al doppio della dose giornaliera normale, il 90% dei livelli ematici allo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è quasi pari al totale dell'acqua contenuta nell'organismo. Il legame con le proteine plasmatiche è basso (11-12%).

Il fluconazolo penetra profondamente in tutti i fluidi organici esaminati. I livelli di fluconazolo presenti nella saliva e nell'escreato sono simili ai livelli plasmatici. In pazienti con meningite fungina, i livelli di fluconazolo nel liquor sono pari a circa l'80% dei livelli plasmatici corrispondenti.

Elevate concentrazioni di fluconazolo, superiori alla concentrazione sierica, si raggiungono nello strato corneo della pelle, nell'epidermide, nel derma, e nel sudore eccrino. Il fluconazolo si accumula nello strato corneo. Alla dose di 50 mg al giorno, la concentrazione di fluconazolo era 73 µg/g dopo 12 giorni e ancora 5,8 µg/g 7 giorni dopo il termine del trattamento. Alla dose di 150 mg una volta alla settimana, la concentrazione di fluconazolo nello strato corneo era 23,4 µg/g il giorno 7 e ancora 7,1 µg/g 7 giorni dopo la seconda somministrazione.

Dopo 4 mesi di somministrazioni a cadenza settimanale di fluconazolo 150 mg, la concentrazione di fluconazolo era 4,05 µg/g nelle unghie sane e 1,8 µg/g nelle unghie malate; inoltre il fluconazolo era ancora reperibile nei campioni di unghie dopo 6 mesi dal termine della terapia.

Metabolismo

Il fluconazolo è metabolizzato solo in piccola parte. Soltanto l'11% di una dose radioattiva è eliminato con l'urina in forma modificata. Il fluconazolo è un inibitore selettivo degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Il fluconazolo è anche un inibitore dell'isoenzima CYP2C19.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione plasmatica è di circa 30 ore. La principale via di eliminazione sono i reni; circa l'80% della dose somministrata raggiunge le urine in forma immodificata. La clearance del fluconazolo è proporzionale alla clearance della creatinina. Non ci sono evidenze di metaboliti circolanti.

La lunga emivita di eliminazione plasmatica costituisce la base della somministrazione giornaliera a dosi singole per il trattamento della candidiasi vaginale e della somministrazione giornaliera o settimanale per altre indicazioni.

Farmacocinetica nella compromissione renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 20 ml/min), l'emivita è aumentata da 30 a 98 ore. Pertanto è necessaria una riduzione della dose. Il fluconazolo viene rimosso con l'emodialisi e, in misura minore, con la dialisi peritoneale. Dopo tre ore di seduta di emodialisi, circa il 50% del fluconazolo viene eliminato dal sangue.

Farmacocinetica nei bambini

I dati di farmacocinetica sono stati valutati su 113 pazienti pediatriche provenienti da 5 studi: 2 studi a dosi singole, 2 studi a dosi multiple e uno studio su neonati prematuri. Non è stato possibile interpretare i dati risultanti dal primo studio a causa di modifiche nella formulazione nel corso dello studio stesso. Ulteriori dati provengono da uno studio "compassionevole".

Dopo somministrazione di fluconazolo a dosi pari a 2-8 mg/kg a bambini di età compresa tra 9 mesi e 15 anni, è stata osservata una AUC di circa 38 µg·h/ml per dosi di 1 mg/kg. L'emivita media di eliminazione plasmatica del fluconazolo variava tra le 15 e le 18 ore e il volume di distribuzione dopo somministrazione di dosi multiple è risultato pari a circa 880 ml/kg. Dopo singola somministrazione è stata riscontrata una più elevata emivita di eliminazione plasmatica, pari a circa 24 ore. Questo dato è paragonabile all'emivita di eliminazione plasmatica del fluconazolo dopo somministrazione singola di 3 mg/kg per via endovenosa a bambini di età compresa tra 11 giorni e 11 mesi. Il volume di distribuzione in questa fascia di età era di circa 950 ml/kg.

L'esperienza con fluconazolo nei neonati è limitata agli studi di farmacocinetica nei neonati prematuri. Per 12 neonati pretermine con età gestazionale di circa 28 settimane, l'età media al primo dosaggio era di 24 ore (range 9-36 ore) e il peso medio alla nascita era pari a 0,9 kg (range 0,75-1,10 kg). Sette pazienti hanno completato il protocollo; sono state somministrate, ogni 72 ore, un massimo di cinque dosi endovenose di 6 mg/kg di fluconazolo. Il primo giorno l'emivita media era pari a 74 ore (range 44-185), per poi diminuire, il settimo giorno, a un valore medio di 53 ore (range 30-131), fino a raggiungere, il tredicesimo giorno, un valore di 47 ore (range 27-68). Il primo giorno l'area sotto la curva era di 271 (microgrammi·h/ml) (range di 173-385), per aumentare poi, il settimo giorno, fino a un valore medio di 490 µg·h/ml (range di 292-734) e diminuire invece, il tredicesimo giorno, al valore medio di 360 µg·h/ml (range di 167-566). Il primo giorno il volume di distribuzione era di 1183 ml/kg (range di 1070-1470), per aumentare poi nel tempo fino a raggiungere un valore medio di 1184 ml/kg (range di 510-2130) il settimo giorno, e di 1328 ml/kg (intervallo di 1040-1680) il tredicesimo giorno.

Farmacocinetica negli anziani

È stato condotto uno studio di farmacocinetica su 22 soggetti di età pari o superiore a 65 anni, ai quali veniva somministrata una dose singola per via orale di 50 mg di fluconazolo. A dieci di questi pazienti sono stati somministrati contemporaneamente diuretici. La C_{max} registrata a 1,3 ore dalla somministrazione era di 1,54 µg/ml. L'AUC media era di 76,4 ± 20,3 µg·h/ml e l'emivita terminale media di 46,2 ore. Questi valori dei parametri farmacocinetici sono più alti degli analoghi valori riportati per i giovani volontari maschi sani. La somministrazione concomitante di diuretici non ha alterato in modo significativo l'AUC o la C_{max} . Inoltre la clearance della creatinina (74 ml/min), la percentuale di medicinale trovata immutata nelle urine (0-24 ore, 22%) e la clearance renale stimata del fluconazolo (0,124 ml/min/kg) per gli anziani si sono rivelate generalmente più basse di quelle dei volontari più giovani. Pertanto l'alterazione del comportamento del fluconazolo nei pazienti anziani sembra legata alla ridotta funzionalità renale caratteristica di questo gruppo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate abbastanza oltre i livelli di esposizione massima nell'uomo, perciò risultano di scarsa rilevanza per l'utilizzo clinico.

Carcinogenesi

Il fluconazolo non ha mostrato evidenze di potenziale cancerogeno nei topi e nei ratti trattati per via orale per 24 mesi a dosi di 2,5, 5 o 10 mg/kg/die (circa 2-7 volte la dose raccomandata per l'uomo). I ratti maschi trattati con 5 e 10 mg/kg/die hanno manifestato un aumento dell'incidenza degli adenomi epatocellulari.

Mutagenesi

Il fluconazolo, con o senza attivazione metabolica, è risultato negativo nei test della mutagenicità in 4 ceppi di *Salmonella typhimurium* e nel sistema L5178Y del linfoma di topo. Gli studi di citogenicità *in vivo* (cellule del midollo osseo murino dopo

somministrazione orale di fluconazolo) ed *in vitro* (linfociti umani esposti a fluconazolo a 1000 µg/ml) non hanno dimostrato evidenza di mutazioni cromosomiche.

Tossicità riproduttiva

Il fluconazolo non ha influito sulla fertilità dei ratti maschi o femmine trattati per via orale con dosi giornaliere di 5, 10 o 20 mg/kg o con dosi parenterali di 5, 25 o 75 mg/kg.

Non si sono verificati effetti sul feto a dosi di 5 o 10 mg/kg; a dosi pari a 25 e 50 mg/kg o superiori sono stati osservati aumenti delle varianti anatomiche fetali (coste soprannumerarie, dilatazione della pelvi renale). A dosi tra 80 mg/kg e 320 mg/kg, si è verificato un aumento dell'embrioletalità nei ratti ed anomalie fetali che comprendevano costole ondulate, palatoschisi e anomalie dell'ossificazione cranio-facciale. Con dosi di 20 mg/kg per via orale, l'inizio del parto è stato leggermente ritardato e con dosi da 20 mg/kg e 40 mg/kg per via endovenosa sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune femmine di ratto. A questi dosaggi, ai disturbi del parto si sono aggiunti un leggero aumento del numero dei nati morti ed una diminuzione della sopravvivenza neonatale. Questi effetti sul parto sono in linea con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Nelle donne trattate con fluconazolo non si è verificato un tale cambiamento ormonale (vedere paragrafo 5.1).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico 25% per la correzione del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La soluzione per infusione non deve essere miscelata con altri medicinali, esclusi quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 4 anni.

Prodotto ricostituito

Questo medicinale è per uso singolo. Una volta aperto, l'infusione non utilizzata deve essere eliminata.

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 48 ore a temperatura ambiente in ciascuna delle soluzioni per infusione elencate al paragrafo 6.6.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di stoccaggio e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono mai superare le 24 ore quando è conservato a temperatura inferiore a 25°C o tra 2° e 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

Nel caso della soluzione Ringer, si raccomanda di conservare il prodotto al di sotto di 25 °C (vedere paragrafo 6.6). La diluizione con soluzione Ringer non deve essere conservata in frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino chiuso

Non conservare in frigorifero o congelare.

Per informazioni sulle condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro incolore Tipo I Ph. Eur. chiusi con un tappo di gomma (gomma in bromobutile) e chiusura “flip-off” in una confezione di cartone.

Confezioni:

1, 5, 7, 14 e 20 flaconcini contenenti 50 ml, 100 ml o 200 ml di soluzione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fluconazolo Angelini 2 mg/ml soluzione per infusione endovena può essere miscelato con le seguenti soluzioni per infusione:

- a) Destrosio 20%
- b) Soluzione Ringer
- c) Soluzione Hartmann
- d) Potassio cloruro in destrosio
- e) Sodio bicarbonato 4,2%
- f) Sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)

Fluconazolo può essere iniettato da una linea endovenosa esistente con una delle soluzioni sopraelencate. Sebbene non siano state rilevate incompatibilità specifiche, si sconsiglia di mescolare Fluconazolo Angelini 2 mg/ml con altri medicinali prima dell'infusione.

La soluzione per infusione è solo per uso singolo.

La diluizione deve essere effettuata in condizioni asettiche. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere sottoposta ad un esame visivo alla ricerca di eventuali particelle visibili e scolorimento. La soluzione deve essere utilizzata soltanto se limpida e libera da particelle.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038251017 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 50 ml
038251029 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 5 flaconcini di vetro da 50 ml
038251031 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 7 flaconcini di vetro da 50 ml
038251043 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 14 flaconcini di vetro da 50 ml
038251056 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 20 flaconcini di vetro da 50 ml
038251068 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 100 ml
038251070 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 5 flaconcini di vetro da 100 ml
038251082 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 7 flaconcini di vetro da 100 ml
038251094 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 14 flaconcini di vetro da 100 ml
038251106 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 20 flaconcini di vetro da 100 ml
038251118 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 200 ml
038251120 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 5 flaconcini di vetro da 200 ml
038251132 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 7 flaconcini di vetro da 200 ml
038251144 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 14 flaconcini di vetro da 200 ml
038251157 - "2 mg/ml Soluzione per infusione" 20 flaconcini di vetro da 200 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 26-02- 2003
Data di ultimo rinnovo AIC: 24/11/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO