

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZEFLUGYN "50 mg capsule rigide"  
ZEFLUGYN "100 mg capsule rigide"  
ZEFLUGYN "150 mg capsule rigide"  
ZEFLUGYN "200 mg capsule rigide"

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene fluconazolo 50 mg  
Eccipiente (i) con effetti noti: ogni capsula rigida contiene anche 48,95 mg di lattosio

Ogni capsula rigida contiene fluconazolo 100 mg  
Eccipiente (i) con effetti noti: ogni capsula rigida contiene anche 97,90 mg di lattosio  
Zeflugin 100 mg capsule rigide contiene giallo tramonto FCF (E110).

Ogni capsula rigida contiene fluconazolo 150 mg  
Eccipiente (i) con effetti noti: ogni capsula rigida contiene anche 146,85 mg lattosio

Ogni capsula rigida contiene fluconazolo 200 mg  
Eccipiente (i) con effetti noti: ogni capsula rigida contiene anche 195,80 mg lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ZEFLUGYN è indicato nelle seguenti infezioni micotiche (vedere paragrafo 5.1).

ZEFLUGYN è indicato negli adulti per il trattamento di:

- Meningite criptococcica (vedere paragrafo 4.4).
- Coccidioidomicosi (vedere paragrafo 4.4).
- Candidiasi invasiva.
- Candidiasi delle mucose, incluse candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candiduria e candidiasi mucocutanea cronica.
- Candidiasi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentale), nel caso in cui igiene dentale e trattamento topico siano insufficienti.

- Candidiasi vaginale, acuta o ricorrente, quando la terapia locale non è appropriata.
- Balanite da Candida, quando la terapia locale non è appropriata.
- Dermatomicosi, incluse tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor e infezioni cutanee da Candida, quando sia indicata la terapia sistemica.
- Tinea unguinum (onicomicosi), quando altri trattamenti non siano considerati appropriati.

ZEFLUGYN è indicato negli adulti per la profilassi di:

- Recidiva di meningite criptococcica in pazienti ad alto rischio di ricaduta.
- Recidiva di candidiasi orofaringea o esofagea in pazienti affetti da HIV ad alto rischio di presentare ricadute.
- Per ridurre l'incidenza della candidiasi vaginale ricorrente (4 o più episodi all'anno).
- Profilassi delle candidemie nei pazienti con neutropenia prolungata (es. pazienti con patologie ematologiche maligne sottoposti a chemioterapia o pazienti che ricevono trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (vedere paragrafo 5.1)).

ZEFLUGYN è indicato nei neonati a termine, lattanti, infanti, bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni:

ZEFLUGYN è usato nel trattamento delle candidiasi delle mucose (orofaringee e esofagee), candidiasi invasive, meningite criptococcica e nella profilassi delle candidiasi nei pazienti immunocompromessi. ZEFLUGYN può essere usato come terapia di mantenimento per prevenire le ricadute di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di ricidiva (vedere paragrafo 4.4).

La terapia può essere istituita prima che si conoscano i risultati delle colture o di altri test di laboratorio, ma, quando i risultati diventano disponibili, la terapia anti-infettiva deve essere adeguata conseguentemente.

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

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### *Posologia*

La dose giornaliera di fluconazolo dovrebbe essere basata sulla natura e severità dell'infezione micotica.

La terapia per le infezioni che richiedono dosi multiple dovrebbe proseguire fino a quando i parametri clinici ed i test di laboratorio non indicano che l'infezione micotica attiva è risolta.

Un periodo inadeguato di trattamento può portare alla ricidiva dell'infezione attiva.

Adulti

Agenzia Italiana del Farmaco

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
Criptococcosi	Trattamento della meningite criptococcica.	Dose di carico: 400 mg al giorno 1 Dose successiva: da 200 mg a 400 mg/die	Generalmente da 6 a 8 settimane. Nelle infezioni che costituiscono rischio per la vita la dose 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/die	Indefinitamente alla dose giornaliera di 200 mg
Coccidioidomicosi		Da 200 mg a 400 mg	11 mesi fino a 24 mesi o più, in base ai pazienti. 800 mg/die possono essere considerati per alcune infezioni e specialmente per le meningiti
Candidiasi invasive		Dose di carico: 800 mg il giorno 1	In genere, la durata della terapia raccomandata per la candidemia è di 2 settimane dopo i risultati della prima emocoltura negativa e la risoluzione dei segni e sintomi attribuibili alla candidemia.
		Dose successiva: 400 mg/die	
Trattamento della candidiasi delle mucose	Candidiasi orofaringea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg il giorno 1	Da 7 a 21 giorni (fino a quando la candidiasi orofaringea non è in remissione). Nei pazienti con grave compromissione immunitaria si possono usare periodi più lunghi.
		Dose successiva: da 100 mg a 200 mg/die	
	Candidiasi esofagea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg il	Da 14 a 30 giorni (fino a quando la candidiasi esofagea non è in remissione). Nei pazienti

		giorno 1	con grave
--	--	----------	-----------

Agenzia Italiana del Farmaco

		Dose successiva: da 100 mg a 200 mg/die	compromissione immunitaria si possono usare periodi più lunghi.
	Candiduria	Da 200 mg a 400 mg/die	Da 7 a 21 giorni. Nei pazienti con grave compromissione immunitaria si possono usare periodi più lunghi.
	Candidiasi atrofica cronica	50 mg/die	14 giorni
	Candidiasi mucocutanea cronica	Da 50 mg a 100 mg/die	Fino a 28 giorni. Periodi più lunghi in base sia alla gravità dell'infezione sia all'immuno compromissione o all'infezione di base.
Prevenzione delle recidive delle candidiasi delle mucose nei pazienti affetti da HIV che sono ad elevato rischio di recidiva	Candidiasi orofaringea	Da 100 mg a 200 mg/die o 200 mg 3 volte a settimana	Periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione cronica.
	Candidiasi esofagea	Da 100 mg a 200 mg/die o 200 mg 3 volte a settimana.	Periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione cronica.
Candidiasi genitale	Candidasi vaginale acuta e Balanite da Candida	150 mg	Dose singola
	Trattamento e profilassi delle ricadute della candidiasi vaginale (4 o più episodi all'anno)	150 mg ogni terzo giorno per un totale di 3 dosi (giorno 1, 4, e 7) seguiti da una dose di mantenimento di 150 mg una volta a settimana	Dose di mantenimento: 6 mesi.

Dermatomicosi	Tinea pedis, - tinea corporis, - tinea cruris, infezioni da Candida	150 mg una volta a settimana o 50 mg una volta al giorno	Da 2 a 4 settimane, la tinea pedis può richiedere un trattamento fino a 6 settimane
	Tinea versicolor	Da 300 mg a 400 mg una volta a settimana	Da 1 a 3 settimane.
		50 mg una volta al giorno	Da 2 a 4 settimane
	tinea unguium (onicomicosi)	150 mg una volta a settimana	Il trattamento deve essere continuato finché l'unghia infetta non è sostituita (l'unghia sana ricresce). La ricrescita delle unghie delle dita delle mani e dei piedi richiede normalmente da 3 a 6 mesi e da 6 a 12 mesi, rispettivamente. Comunque la velocità della crescita può variare molto in base ai soggetti e all'età. Dopo trattamento efficace di infezioni croniche di lungo termine, le unghie potrebbero restare alterate.
Profilassi delle infezioni da Candida in pazienti con neutropenia prolungata		Da 200 mg a 400 mg	Il trattamento deve iniziare diversi giorni prima della prevista comparsa di neutropenia e continuare per 7 giorni dopo la ripresa dalla neutropenia, dopo che la conta dei neutrofili sarà salita oltre 1000 cellule per mm <sup>3</sup> .

### **Popolazioni speciali**

#### *Anziani*

Il dosaggio deve essere adeguato in base alla funzionalità renale (vedere "Compromissione renale").

### *Compromissione renale*

Non sono necessari adattamenti quando si effettua una terapia in unica dose. Quando invece si effettua una terapia con dosi ripetute di fluconazolo nei pazienti con insufficienza renale (inclusa la popolazione pediatrica), dovrà essere somministrata una dose iniziale compresa tra 50 mg e 400 mg, sulla base della dose giornaliera raccomandata per l'indicazione. Dopo questa dose iniziale di carico, il dosaggio giornaliero (a seconda dell'indicazione) dovrà essere modificato in base allo schema seguente:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose raccomandata (percentuale)
> 50	100%
≤ 50 (nessuna dialisi)	50%
Dialisi regolare	100% dopo ogni seduta di dialisi

I pazienti sottoposti a dialisi regolare devono ricevere il 100% della dose raccomandata dopo ogni seduta di dialisi; nei giorni senza dialisi, i pazienti devono ricevere una dose ridotta in base alla clearance della creatinina.

### *Compromissione epatica*

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica, quindi fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### *Popolazione pediatrica*

Nella popolazione pediatrica non deve essere superata la dose massima giornaliera di 400 mg.

Come per le infezioni negli adulti, la durata del trattamento si basa sulla risposta clinica e micologica. Il fluconazolo si somministra in dose singola giornaliera.

Per i pazienti pediatrici con compromissione della funzionalità renale, vedere il dosaggio riportato al paragrafo "Compromissione renale".

La farmacocinetica del fluconazolo nella popolazione pediatrica con insufficienza renale non è stata studiata nella popolazione pediatrica con insufficienza renale (per i "neonati a termine" che spesso mostrano principalmente immaturità renale vedere di seguito).

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

Indicazione	Posologia	Raccomandazioni
Candidiasi delle	Dose iniziale: 6 mg/kg	La dose iniziale può



muose	Dose successiva: 3 mg/kg/die	essere usata il primo giorno per raggiungere più rapidamente i livelli di steady-state.
Candidiasi invasive	Dose: da 6 a 12 mg/kg/die	In base alla gravità della malattia
Meningite criptococcica		
Terapia di mantenimento per la prevenzione di ricadute di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di recidiva.	Dose: 6 mg/kg/die	In base alla gravità della malattia
Profilassi della Candida nei pazienti immunocompromessi	Dose: da 3 a 12 mg/kg/die	In base all'entità e alla durata della neutropenia indotta (vedere posologia negli adulti)

#### Adolescenti (da 12 a 17 anni)

In base al peso e allo sviluppo puberale, il medico avrà bisogno di valutare quale posologia sia la più adeguata (adulti o bambini). I dati clinici indicano che i bambini hanno una clearance del fluconazolo più elevata di quella riscontrata negli adulti. Una dose di 100, 200 e 400 mg negli adulti corrisponde a una dose di 3, 6 e 12 mg/kg nei bambini, per ottenere un'esposizione sistemica comparabile.

La sicurezza e l'efficacia per l'indicazione candidiasi genitale nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. I dati di sicurezza attualmente disponibili per le altre indicazioni pediatriche sono descritti al paragrafo 4.8. Nei casi in cui sia assolutamente necessario il trattamento della candidiasi genitale negli adolescenti (da 12 a 17 anni), la posologia deve essere la stessa degli adulti.

#### Neonati a termine (da 0 a 27 giorni)

L'escrezione di fluconazolo nei neonati avviene lentamente. Ci sono pochi dati farmacocinetici a sostegno di questa posologia nei neonati a termine (vedere paragrafo 5.2).

Età	Posologia	Raccomandazioni
Neonati a termine (da 0 a 14 giorni)	La stessa dose mg/kg prevista per lattanti, infanti e bambini deve essere somministrata 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)	La stessa dose mg/kg prevista per lattanti,	Non deve essere superata la dose

	infanti e bambini deve essere somministrata ogni 48 ore	massima di 12 mg/kg ogni 48 ore
--	---	---------------------------------

### **Modo di somministrazione**

Il fluconazolo può essere somministrato sia per via orale che per via endovenosa.

La scelta della via di somministrazione dipenderà dalle condizioni cliniche del paziente.

Nel passare dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale, o viceversa, non è necessario modificare il dosaggio giornaliero.

Le capsule devono essere deglutite intere e indipendentemente dall'assunzione di alimenti

*ZEFLUGYN è commercializzato solo in capsule rigide per uso orale. Non è disponibile in formulazioni iniettabili per uso endovenoso.*

### **4.3 Controindicazioni**

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

La somministrazione concomitante di terfenadina è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con ZEFLUGYN a dosi multiple  $\geq 400$  mg/die, sulla base dei risultati di uno studio di interazione con dosi multiple. La somministrazione concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati tramite il citocromo P450 (CYP) 3A4, come cisapride, astemizolo, pimozide, chinidina e eritromicina, è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con fluconazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Tinea capitis*

Il fluconazolo è stato studiato per il trattamento della tinea capitis nei bambini. È stato dimostrato che non è superiore alla griseofulvina e che il tasso generale di successo è stato inferiore al 20%. Quindi ZEFLUGYN non deve essere usato per la tinea capitis.

#### *Criptococcosi*

L'evidenza dell'efficacia del fluconazolo nel trattamento della criptococcosi di altri siti (es. criptococcosi cutanea e polmonare) è limitata, per cui non sono possibili raccomandazioni di dosaggio.

#### *Micosi endemiche profonde*

L'evidenza dell'efficacia del fluconazolo nel trattamento delle micosi endemiche profonde quali paracoccidioidomicosi, sporotricosi linfocutanea e istoplasmosi è limitata, per cui non sono possibili raccomandazioni di dosaggio.

### *Sistema renale*

ZEFLUGYN deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

### *Insufficienza surrenalica*

È noto che il ketoconazolo causa insufficienza surrenalica e questo si potrebbe verificare, sebbene raramente, anche con il fluconazolo.

L'insufficienza surrenalica correlata al trattamento concomitante con prednisone è descritta al paragrafo 4.5 "Effetti del fluconazolo su altri medicinali".

### *Sistema epatobiliare*

ZEFLUGYN deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

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 giornaliera utilizzata, 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 nel corso della terapia con fluconazolo evidenziano alterazioni della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati per la possibile insorgenza di danni epatici più gravi.

I pazienti devono essere informati dei sintomi indicativi di effetti epatici gravi (astenia significativa, anoressia, nausea persistente, vomito e itterizia). Il trattamento con fluconazolo deve essere interrotto immediatamente e il paziente deve consultare il medico.

### *Reazioni dermatologiche*

In corso di terapia con fluconazolo si sono verificati solo rari episodi di reazioni cutanee esfoliative tra cui la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica; i pazienti con AIDS sono maggiormente soggetti a sviluppare reazioni cutanee gravi a molti farmaci.

Qualora in un paziente in terapia con fluconazolo per infezioni micotiche superficiali si manifestasse rash cutaneo attribuibile al farmaco, il trattamento con questo agente dovrà essere interrotto.

Se i pazienti con infezioni micotiche invasive/sistemiche sviluppano rash cutaneo dovranno essere attentamente monitorati ed il trattamento con fluconazolo dovrà essere sospeso qualora si manifestassero lesioni bollose o un eritema multiforme.

### *Ipersensibilità*

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

### *Citocromo P450*

Il fluconazolo inibisce potentemente il citocromo CYP2C9 e inibisce moderatamente il citocromo CYP3A4. Il fluconazolo inibisce anche il citocromo CYP2C19. I pazienti trattati con ZEFLUGYN in terapia

concomitante con farmaci che hanno una stretta finestra terapeutica e sono metabolizzati attraverso il CYP2C9, il CYP2C19 e il CYP3A4, devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

#### *Terfenadina*

La somministrazione concomitante di fluconazolo a dosi inferiori a 400 mg/die e terfenadina deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Sistema cardiovascolare*

Alcuni azoli, incluso il fluconazolo, sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma.

Durante la fase successiva alla commercializzazione, nei pazienti che assumevano fluconazolo si sono verificati casi molto rari 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.

Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti che presentano queste potenziali condizioni di proaritmia.

La somministrazione concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati tramite il citocromo P450 (CYP) 3A4 è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Alofantrina*

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

#### *Eccipienti*

Le capsule contengono lattosio: i pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Zeflugyn 100 mg capsule rigide contiene giallo tramonto FCF (E110): può causare reazioni allergiche.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'uso concomitante dei seguenti medicinali è controindicato:

#### *Cisapride*

Sono stati riportati casi di eventi cardiaci tra cui torsioni di punta in pazienti sottoposti a somministrazione concomitante di fluconazolo e cisapride.

Uno studio controllato ha riportato che una 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 controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Terfenadina*

In seguito al verificarsi di gravi episodi di disritmia conseguente al protrarsi dell'intervallo QTc in pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri antimicotici azolici e terfenadina, sono stati condotti studi di interazione. Uno studio condotto con una dose giornaliera di 200 mg di fluconazolo non ha dimostrato un prolungamento dell'intervallo QTc. Un altro studio con dosi giornaliere di fluconazolo pari a 400 mg e 800 mg ha dimostrato che la somministrazione di fluconazolo in dosi di 400 mg/die o superiori aumenta significativamente i livelli plasmatici della terfenadina nel caso di somministrazione concomitante. L'uso concomitante di fluconazolo a dosi di 400 mg/die o superiori e terfenadina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di fluconazolo a dosi inferiori a 400 mg/die e terfenadina deve essere attentamente monitorata.

#### *Astemizolo*

L'uso concomitante di fluconazolo e astemizolo può ridurre la clearance dell'astemizolo. I conseguenti aumenti delle concentrazioni plasmatiche dell'astemizolo possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT e al verificarsi di rari casi di torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e astemizolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pimozide*

Anche se non è stata studiata in vitro o in vivo, la somministrazione concomitante di fluconazolo e pimozide può determinare l'inibizione del metabolismo della pimozide. I conseguenti aumenti delle concentrazioni plasmatiche possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT e al verificarsi di rari casi di torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Chinidina*

Anche se non è stata studiata in vitro o in vivo, la somministrazione concomitante di fluconazolo e chinidina può determinare l'inibizione del metabolismo della chinidina. L'uso della chinidina è stato associato al prolungamento dell'intervallo QT e al verificarsi di rari casi di torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e chinidina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Eritromicina*

L'uso concomitante di fluconazolo ed eritromicina potrebbe aumentare il rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di

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

L'uso concomitante dei seguenti medicinali non è raccomandato:

#### *Alofantrina*

Il fluconazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'alofantrina a causa dell'effetto inibitorio sul CYP3A4. L'uso concomitante di fluconazolo e alofantrina potrebbe aumentare il rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta) e quindi di morte cardiaca improvvisa. L'uso di questi due farmaci in associazione deve pertanto essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Amiodarone*

L'uso concomitante di fluconazolo e amiodarone può determinare il prolungamento dell'intervallo QT.

Pertanto è necessario prestare attenzione quando entrambi i farmaci sono combinati, in particolare con alte dosi di fluconazolo (800 mg).

L'uso concomitante dei seguenti medicinali comporta precauzioni e aggiustamenti posologici

### **Effetti di altri medicinali sul 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, un incremento del dosaggio di fluconazolo deve essere preso in considerazione.

Studi di interazione hanno mostrato che non si verificano variazioni clinicamente significative nell'assorbimento del fluconazolo durante la somministrazione concomitante di fluconazolo con alimenti, cimetidina, antiacidi oppure a seguito di irradiazione totale del corpo per trapianto di midollo.

#### *Idroclorotiazide*

In uno studio di interazione farmacocinetica, la somministrazione concomitante di dosi multiple di idroclorotiazide a volontari sani che assumevano fluconazolo, ha aumentato la concentrazione plasmatica di fluconazolo del 40%. Un effetto di tale portata non dovrebbe richiedere una variazione nella posologia di fluconazolo nei soggetti trattati contemporaneamente con diuretici.

### **Effetti del fluconazolo su altri medicinali**

Il fluconazolo è un potente inibitore dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) e un moderato inibitore dell'isoenzima CYP3A4. Il fluconazolo è anche un inibitore dell'isoenzima CYP2C19. Oltre alle interazioni osservate/documentate riportate qui di seguito, esiste il rischio di aumenti

delle concentrazioni plasmatiche di altri composti metabolizzati dagli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 somministrati in associazione al fluconazolo. Bisogna quindi usare molta cautela nel prescrivere queste associazioni e monitorare attentamente i pazienti. L'effetto inibente del fluconazolo sull'enzima permane 4-5 giorni dopo l'interruzione del trattamento, a causa della lunga emivita del fluconazolo (vedere paragrafo 4.3).

#### *Alfentanil*

Durante il trattamento concomitante con fluconazolo (400 mg) e alfentanil per via endovenosa (20 mcg/kg) in volontari sani, l'AUC<sub>10</sub> dell'alfentanil è raddoppiata, probabilmente per l'inibizione del CYP3A4. Potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico dell'alfentanil.

#### *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 di trattamento. Se necessario, il dosaggio dell'amitriptilina/nortriptilina deve essere aggiustato.

#### *Amfotericina B*

La somministrazione concomitante di fluconazolo e amfotericina B nei topi normali infetti e in quelli immunodepressi ha evidenziato i seguenti risultati: un lieve effetto antifungino additivo nelle infezioni sistemiche da *C. albicans*, nessuna interazione nelle infezioni intracraniche da *Cryptococcus neoformans*, e un antagonismo dei due farmaci nelle infezioni sistemiche da *A. fumigatus*. Il significato clinico dei risultati ottenuti in questi studi non è noto.

#### *Anticoagulanti*

Nell'esperienza post-marketing, 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 si è prolungato fino a raddoppiare, probabilmente a causa dell'inibizione del metabolismo del warfarin attraverso il CYP2C9. Nei pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici in concomitanza con fluconazolo, il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato. Potrebbe anche essere necessario un aggiustamento posologico dell'anticoagulante.

#### *Benzodiazepine (effetto rapido), es. midazolam, triazolam*

A seguito della somministrazione concomitante di midazolam per via orale e di fluconazolo, sono stati registrati notevoli incrementi delle concentrazioni di midazolam e 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 di 3,7 e 2,2 volte rispettivamente. Il fluconazolo 200 mg/die somministrato in concomitanza con triazolam 0,25 mg per via orale ha aumentato l'AUC e l'emivita del triazolam di 4,4 e 2,3 volte rispettivamente. Durante il trattamento

concomitante con fluconazolo, è stato osservato un potenziamento e un prolungamento degli effetti 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% dei livelli sierici di carbamazepina. Esiste il rischio che si sviluppi un effetto tossico della carbamazepina. Possono essere necessari aggiustamenti al dosaggio della carbamazepina a seconda delle misurazioni e/o dell'effetto delle concentrazioni.

#### *Calcio -antagonisti*

Alcuni calcio-antagonisti (nifedipina, isradipina, amlodipina, verapamil e felodipina) sono metabolizzati dal CYP3A4. Il fluconazolo può aumentare l'esposizione sistemica dei calcio-antagonisti. Si consiglia un monitoraggio frequente degli eventi avversi.

#### *Celecoxib*

Durante il trattamento concomitante con fluconazolo (200 mg/die) e celecoxib (200 mg), la C<sub>max</sub> e l'AUC del celecoxib sono aumentate rispettivamente del 68% e del 134%. In associazione al fluconazolo, potrebbe essere necessario dimezzare la dose del celecoxib.

#### *Ciclofosfamide*

Il trattamento concomitante con ciclofosfamide e fluconazolo determina un aumento della bilirubina sierica e della creatinina sierica. I due farmaci possono essere usati in associazione, purché si tenga conto del rischio risultante dagli aumenti dei livelli sierici di bilirubina e creatinina.

#### *Fentanil*

È stato segnalato un caso fatale di intossicazione da fentanil dovuta a possibile interazione tra fentanil e fluconazolo. Inoltre, in volontari sani è risultato che il fluconazolo ha ritardato significativamente l'eliminazione del fentanil. Elevate concentrazioni di fentanil possono portare a depressione respiratoria.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per il rischio potenziale di depressione respiratoria. Possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio di fentanil.

#### *Inibitori della HMG-CoA reduttasi*

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta quando il fluconazolo è somministrato contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati tramite il CYP3A4, come atorvastatina e simvastatina, oppure tramite il CYP2C9, come la fluvastatina. Nel caso in cui la somministrazione concomitante sia necessaria, si deve tenere sotto controllo il paziente perché potrebbero comparire sintomi di miopatia e rhabdomiolisi, e si deve monitorare la creatinina chinasi. La somministrazione degli inibitori della HMG-CoA reduttasi deve essere



interrotta se si riscontra un notevole aumento della creatinina chinasi oppure se vengono diagnosticate o sospettate miopatia o rabdiomiolisi.

*Immunosoppressori (es. ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus)*

#### *Ciclosporina*

Il fluconazolo aumenta significativamente la concentrazione e l'AUC della ciclosporina. Durante il trattamento concomitante di fluconazolo 200 mg/die e ciclosporina (2,7 mg/kg/die) si è verificato un aumento di 1,8 dell'AUC della ciclosporina. I due farmaci possono essere usati in associazione, riducendo il dosaggio della ciclosporina in base alla concentrazione della ciclosporina stessa.

#### *Everolimus*

Sebbene non siano disponibili studi in vivo o in vitro, il fluconazolo può aumentare le concentrazioni sieriche dell'everolimus attraverso l'inibizione del CYP3A4.

Sirolimus: il fluconazolo aumenta le concentrazioni plasmatiche del sirolimus, inibendo presumibilmente il metabolismo del sirolimus attraverso il CYP3A4 e la glicoproteina-P. I due farmaci possono essere usati in associazione con un aggiustamento della dose del sirolimus, in base alle analisi effetto/concentrazione.

#### *Tacrolimus*

Il fluconazolo può aumentare fino a un massimo di 5 volte le concentrazioni sieriche del tacrolimus somministrato per via orale, a causa dell'inibizione del metabolismo del tacrolimus attraverso il CYP3A4 nell'intestino. Non sono state riscontrate alterazioni farmacocinetiche significative con la somministrazione endovenosa del tacrolimus. Gli aumenti dei livelli del tacrolimus sono stati associati a nefrotossicità. Il dosaggio del tacrolimus somministrato per via orale deve essere ridotto in base alle concentrazioni del tacrolimus stesso.

#### *Losartan*

Il fluconazolo inibisce il metabolismo del losartan rispetto al suo metabolita attivo (E-31 74), il quale è alla base di gran parte dell'attività antagonista con i recettori dell'angiotensina II che si verifica durante il trattamento con losartan. Bisogna sottoporre i pazienti a un monitoraggio continuo della pressione arteriosa.

#### *Metadone*

Il fluconazolo può potenziare le concentrazioni sieriche del metadone. Potrebbe risultare necessario un aggiustamento posologico del metadone.

#### *Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)*

La C<sub>max</sub> e l'AUC del flurbiprofen sono aumentate rispettivamente del 23% e dell'81% quando è stato somministrato in associazione al fluconazolo, rispetto alla somministrazione del flurbiprofen da solo. Analogamente, la C<sub>max</sub> e l'AUC dell'isomero farmacologicamente attivo [S-(+)-ibuprofene] sono aumentate rispettivamente del 15% e dell'82%, quando il fluconazolo

è stato somministrato in associazione all'ibuprofene racemico (400 mg) rispetto alla somministrazione dell'ibuprofene racemico da solo.

Anche se non sono stati condotti studi specifici, il fluconazolo può aumentare l'esposizione sistemica di altri FANS metabolizzati dal CYP2C9 (es. naprossene, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Si consiglia un monitoraggio frequente degli eventi avversi e della tossicità in correlazione ai FANS. Potrebbero essere necessarie modifiche al dosaggio dei FANS.

#### *Fenitoina*

Il fluconazolo inibisce il metabolismo epatico della fenitoina. La somministrazione concomitante ripetuta di fluconazolo 200 mg e fenitoina 250 mg per via endovenosa ha causato un aumento del 75% dell'AUC<sub>24</sub> e del 128% della C<sub>min</sub> della fenitoina. Nel caso di somministrazione concomitante, è necessario monitorare le concentrazioni sieriche della fenitoina per evitare tossicità della fenitoina.

#### *Prednisone*

È stato segnalato il caso di un paziente trapiantato al fegato in trattamento con prednisone che ha sviluppato insufficienza adrenocorticale acuta, dopo interruzione di una terapia di tre mesi con il fluconazolo. L'interruzione del fluconazolo ha presumibilmente determinato un potenziamento dell'attività del CYP3A4, che ha portato ad un aumento del metabolismo del prednisone. I pazienti in trattamento a lungo termine con fluconazolo e prednisone devono essere attentamente monitorati per la possibile comparsa di insufficienza adrenocorticale dopo interruzione del fluconazolo.

#### *Rifabutina*

Il fluconazolo aumenta le concentrazioni sieriche della rifabutina, determinando un aumento dell'AUC della rifabutina fino all'80%. Nei pazienti in terapia concomitante con fluconazolo e rifabutina sono stati segnalati casi di uveite. Nel trattamento in associazione bisogna quindi tenere in considerazione i sintomi di tossicità della rifabutina.

#### *Saquinavir*

Il fluconazolo aumenta l'AUC e la C<sub>max</sub> del saquinavir approssimativamente del 50% e del 55% rispettivamente, a causa dell'inibizione del metabolismo epatico del saquinavir da parte del CYP3A4 e dell'inibizione della glicoproteina-P. L'interazione con saquinavir/ritonavir non è stata studiata e potrebbe essere più marcata. Potrebbero essere necessarie modifiche al dosaggio del saquinavir.

#### *Sulfoniluree*

Il fluconazolo somministrato a volontari sani ha determinato un prolungamento dell'emivita sierica delle sulfoniluree somministrate contemporaneamente per via orale (clorpropamide, glibenclamide, glipizide e tolbutamide). Durante la somministrazione concomitante, si

consiglia un frequente monitoraggio dei livelli ematici di glucosio e un'adeguata riduzione del dosaggio della sulfonilurea.

#### *Teofillina*

Nel corso di uno studio di interazione controllato verso 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 il fluconazolo, e la terapia dovrà essere adeguatamente modificata qualora tali segni dovessero manifestarsi.

#### *Vinca alcaloidi*

Anche se non sono stati condotti studi specifici, il fluconazolo può aumentare i livelli plasmatici dei vinca alcaloidi (es. vincristina e vinblastina), determinando neurotossicità, il che è possibile a causa dell'effetto inibitorio sul CYP3A4.

#### *Vitamina A*

In un caso segnalato su un paziente in terapia concomitante con acido tutto trans-retinoico (una forma acida della vitamina A) e fluconazolo, si sono sviluppati effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale sotto forma di pseudotumor cerebri, che è scomparso dopo l'interruzione del trattamento con fluconazolo. I due farmaci possono essere usati in associazione, ma bisogna tenere in considerazione l'incidenza degli effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale.

#### *Voriconazolo (inibitore del CYP2C9 e CYP3A4)*

La somministrazione concomitante di voriconazolo orale (400 mg Q12h per 1 giorno, poi 200 mg Q12h per 2,5 giorni) e di fluconazolo orale (400 mg il 1° giorno, poi 200 mg Q24h per 4 giorni) a 8 soggetti maschi sani ha determinato un aumento della C<sub>max</sub> e dell'AUC<sub>τ</sub> del voriconazolo di una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) e del 79% (90% IC: 40%, 128%), rispettivamente. Non è stato definito quali riduzioni della dose e/o della frequenza di voriconazolo e fluconazolo potrebbero eliminare questo effetto. Se il voriconazolo è usato in sequenza dopo il fluconazolo, si raccomanda il monitoraggio degli eventi avversi associati al voriconazolo.

#### *Zidovudina*

Il fluconazolo aumenta la C<sub>max</sub> e l'AUC della zidovudina rispettivamente dell'84% e del 74%, a causa di una riduzione di circa il 45% della clearance della zidovudina orale. Analogamente, l'emivita della zidovudina si è prolungata di circa il 128% a seguito di somministrazione concomitante con il fluconazolo. I pazienti sottoposti a questa terapia concomitante devono essere monitorati per la possibile insorgenza di reazioni avverse correlate alla zidovudina. Si può inoltre considerare la possibilità di una riduzione delle dosi di zidovudina.

#### *Azitromicina*

Uno studio aperto, randomizzato, crossover a tre bracci in 18 volontari sani, ha determinato gli effetti di una dose orale singola di 1200 mg di azitromicina sulla farmacocinetica di una dose orale singola di 800 mg di fluconazolo così come gli effetti del fluconazolo sulla farmacocinetica dell'azitromicina. Non c'è stata interazione farmacocinetica significativa tra il fluconazolo e l'azitromicina.

#### *Contraccettivi orali*

Sono stati condotti due studi di farmacocinetica con una terapia combinata a base di contraccettivi orali somministrati in associazione a dosi multiple di fluconazolo. Non sono stati riscontrati effetti rilevanti nei livelli dei due ormoni dei pazienti in terapia con fluconazolo 50 mg, mentre le AUC dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel nel gruppo che assumeva fluconazolo 200 mg/die hanno evidenziato un incremento del 40% e del 24% rispettivamente. Pertanto, l'impiego di dosi multiple di fluconazolo a questi dosaggi non modifica l'efficacia di una terapia combinata a base di contraccettivi orali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Uno studio osservazionale ha indicato un rischio aumentato di aborto spontaneo nelle donne trattate con fluconazolo durante il primo trimestre.

In neonati di madri affette da coccidioidomicosi, trattate con fluconazolo ad alti dosaggi (400-800 mg/die) per un periodo  $\geq 3$  mesi, sono state riportate anomalie congenite multiple (che includono brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, ricurvamento femorale e sinostosi radio-omerale). Il rapporto tra l'uso di fluconazolo e tali eventi non è chiaro.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il fluconazolo a dosaggi standard e per brevi periodi di trattamento non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Il fluconazolo ad alti dosaggi e/o per periodi di trattamento prolungati deve essere usato in gravidanza soltanto per infezioni che costituiscono rischio per la vita.

### Allattamento

Il fluconazolo passa nel latte materno e raggiunge concentrazioni inferiori ai livelli plasmatici. L'allattamento può essere continuato dopo la somministrazione di una dose singola standard pari o inferiore a 200 mg di fluconazolo. Si sconsiglia l'allattamento dopo l'uso ripetuto o dopo alti dosaggi di fluconazolo.

### Fertilità

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

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di ZEFLUGYN sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati che possono occasionalmente verificarsi capogiri o convulsioni (vedere paragrafo 4.8) durante la terapia con ZEFLUGYN, e che non devono guidare o azionare macchinari nel caso in cui si manifesti uno di questi sintomi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate (>1/10) sono cefalea, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica e rash.

Durante il trattamento con fluconazolo sono state osservate e segnalate le seguenti reazioni avverse, con le frequenze seguenti: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	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		Vertigine	
Patologie cardiache			Torsioni di punta (vedere

			paragrafo 4.4), prolungament o del QT (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Dolore addominal e, vomito, diarrea, nausea	Stipsi, dispepsia, flatulenza, secchezza delle fauci	
Patologie epatobiliari	Aumento dell'alanin a aminotrans ferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento dell'aspart ato aminotrans ferasi (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	Rash (vedere paragrafo 4.4)	Eruzione da farmaco* (vedere paragrafo 4.4), orticaria (vedere paragrafo 4.4), prurito, aumento della sudorazione	Necrolisi 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 facciale, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Fatica, malessere, astenia, febbre	

\* inclusa 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, ad esclusione dell'indicazione per la candidiasi genitale, sono paragonabili a quelli osservati 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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fluconazolo e contemporaneamente sono state segnalate allucinazioni e comportamento paranoico.

In caso di accidentale 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; una diuresi forzata aumenta probabilmente la percentuale di eliminazione. Una seduta di emodialisi di 3 ore diminuisce i livelli plasmatici di circa il 50%.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici.

Codice ATC: J02AC01

### Meccanismo d'azione

Il fluconazolo è un antimicotico triazolico.

Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino.

L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina del fluconazolo.

È risultato evidente che il fluconazolo è più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

È stato dimostrato che il fluconazolo 50 mg/die somministrato fino a 28 giorni, non altera la concentrazione plasmatica del testosterone nell'uomo, né la concentrazione degli steroidi nella donna in età fertile. 200/400 mg al giorno di fluconazolo non hanno provocato nessun effetto clinicamente significativo sui livelli di steroidi endogeni o sulla risposta alla stimolazione con ACTH in volontari sani di sesso maschile. Studi sull'interazione con l'antipirina dimostrano che il fluconazolo 50 mg in dose singola o in dosi multiple non altera il suo metabolismo.

### *Sensibilità in vitro*

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

Il fluconazolo mostra inoltre attività in vitro verso *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* e anche verso i lieviti endemici *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

### *Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)*

Negli studi animali, c'è una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti (MIC) e l'efficacia verso le micosi sperimentali dovute alle specie da *Candida*. Negli studi clinici esiste un rapporto lineare quasi di 1:1 tra l'AUC e la dose di fluconazolo. Esiste anche un rapporto diretto, benché imperfetto, tra l'AUC o la dose e una risposta clinica efficace al trattamento della candidosi orale e, in misura minore, della candidemia. Analogamente, la guarigione è meno probabile per le infezioni causate da ceppi con una MIC di fluconazolo maggiore.

### *Meccanismi di resistenza*

Le *Candida* spp hanno sviluppato alcuni meccanismi di resistenza agli antimicotici azolici. I ceppi micotici che hanno sviluppato uno o più di questi meccanismi di resistenza mostrano notoriamente delle MIC elevate al fluconazolo, il che ha un impatto negativo sull'efficacia in vivo e a livello clinico.

Ci sono state segnalazioni di sovrainfezioni con le specie da *Candida* diverse dalla *C. albicans*, che sono spesso intrinsecamente non sensibili al



fluconazolo (es. *Candida krusei*). In questi casi potrebbe essere necessaria una terapia antifungina alternativa.

### *Breakpoints (EUCAST)*

Sulla base delle analisi dei dati di PK/PD, 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 breakpoints per il fluconazolo per le specie da *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2).

Questi sono stati suddivisi in breakpoints non correlati alla specie, che sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie, e i breakpoints correlati alle specie, per le specie più frequentemente associate alle infezioni nell'uomo. I breakpoints sono illustrati nella tabella sottostante:

Antimicotico	Breakpoints correlati alla specie (S≤/R>)					Breakpoints non correlati alla specie A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida 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 breakpoints non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie. Sono usati soltanto per gli organismi che non hanno dei breakpoints specifici.

-- = Test di sensibilità non raccomandato poiché la terapia con il medicinale non è la più adatta a questa specie.

IE = Non ci sono prove sufficienti che la terapia con il medicinale sia adatta a questa specie.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche del fluconazolo sono simili sia con la somministrazione per via endovenosa che per via orale.

### Assorbimento

Somministrato per via orale, il fluconazolo è ben assorbito, con livelli plasmatici e una biodisponibilità sistemica superiori al 90% dei livelli raggiunti dopo somministrazione per via endovenosa. L'assorbimento orale non è modificato dalla contemporanea assunzione di cibo. I picchi di concentrazione plasmatica a digiuno si raggiungono dopo un periodo compreso tra i 30 e i 90 minuti dall'assunzione.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate. Il 90% del livello di *steady-state* si raggiunge dopo 4 o 5 giorni di ripetute monosomministrazioni giornaliere.

La somministrazione di una dose di carico (il 1° giorno) pari al doppio della dose giornaliera normale consente ai livelli plasmatici di raggiungere quasi il 90% dei livelli *steady-state* già al 2° giorno.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente è paragonabile alla quantità totale di acqua corporea. Il legame con le proteine plasmatiche è basso (11-12%).

Il fluconazolo ha una buona penetrazione in tutti i liquidi organici studiati. I livelli di fluconazolo nella saliva e nell'escreato sono simili ai livelli plasmatici.

Nei pazienti con meningite micotica i livelli di fluconazolo nel liquido cerebrospinale sono circa l'80% dei corrispondenti livelli plasmatici.

Elevate concentrazioni cutanee di fluconazolo, al di sopra delle concentrazioni sieriche, vengono raggiunte nello strato corneo, a livello dell'epidermide e del derma e delle ghiandole sudoripare. Il fluconazolo si accumula nello strato corneo. In seguito all'impiego di una dose da 50 mg/die per 12 giorni è stata rilevata una concentrazione di fluconazolo pari 73 mcg/g e 7 giorni dopo l'interruzione della terapia il livello del farmaco era ancora uguale a 5,8 mcg/g.

In seguito alla somministrazione di una dose settimanale da 150 mg la concentrazione di fluconazolo nello strato corneo al 7° giorno di terapia era di 23,4 mcg/g e 7 giorni dopo la somministrazione della 2a dose i livelli erano ancora pari a 7,1 mcg/g.

Dopo 4 mesi di monosomministrazioni settimanali di fluconazolo 150 mg, la concentrazione di fluconazolo era pari a 4,05 mcg/g nelle unghie sane e a 1,8 mcg/g nelle unghie malate. Inoltre, il fluconazolo era ancora reperibile nei campioni di unghie dopo 6 mesi dalla fine della terapia.

### Biotrasformazione

Il fluconazolo è metabolizzato soltanto in misura minore. Di una dose radioattiva, soltanto l'11% è escreto in forma modificata nelle urine. 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 di eliminazione plasmatica del fluconazolo è di circa 30 ore

La via di eliminazione principale è quella renale: circa l'80% della dose somministrata si ritrova immodificata nelle urine. La clearance di fluconazolo è proporzionale a quella della creatinina. Non c'è evidenza di metaboliti circolanti.

La lunga emivita di eliminazione plasmatica costituisce la base di una terapia a dosi singole per la candidiasi vaginale, una volta al giorno e una volta a settimana 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.

È quindi necessaria la riduzione del dosaggio. Il fluconazolo viene rimosso con l'emodialisi e, in misura minore, con la dialisi peritoneale. Dopo tre ore di sessione di emodialisi, circa il 50% del fluconazolo viene eliminato dal sangue.

#### *Farmacocinetica nei bambini*

I dati di farmacocinetica sono stati valutati su 113 pazienti pediatrici 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 di uso 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 mcg·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 monosomministrazione 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 il 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.

L'emivita media era di 74 ore (intervallo di 44-185) il primo giorno, diminuiva poi nel tempo a un valore medio di 53 ore (intervallo di 30-131) il settimo giorno e 47 ore (intervallo di 27-68) il tredicesimo giorno.

L'area sotto la curva era di 271 mcg·h/ml (intervallo di 173-385) il primo giorno, aumentava poi a un valore medio di 490 mcg·h/ml (intervallo di 292-734) il settimo giorno e diminuiva a un valore medio di 360 mcg·h/ml (intervallo di 167-566) il tredicesimo giorno.

Il volume di distribuzione era di 1183 ml/kg (intervallo di 1070-1470) il primo giorno, aumentava poi nel tempo a un valore medio di 1184 ml/kg (intervallo di 510-2130) il settimo giorno e 1328 ml/kg (intervallo di 1040-1680) il tredicesimo giorno.

#### *Farmacocinetica negli anziani*

In uno studio di farmacocinetica condotto su 22 soggetti di età pari o superiore a 65 anni è stata somministrata una dose orale singola di 50 mg di fluconazolo. Dieci di questi soggetti ricevevano

contemporaneamente dei diuretici. La  $C_{max}$ , di 1,54 mcg/ml, è stata registrata dopo 1,3 ore dalla somministrazione.

L'AUC media era di  $76,4 \pm 20,3$  mcg·h/ml e l'emivita media era di 46,2 ore. Questi valori dei parametri farmacocinetici sono più alti degli analoghi valori riportati per i giovani volontari sani di sesso maschile. 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 farmaco recuperata immodificata nelle urine (0-24 ore, 22%) e le stime della clearance renale del fluconazolo (0,124 ml/min/kg) per gli anziani sono risultate generalmente più basse di quelle dei volontari più giovani.

Pertanto, l'alterazione del comportamento del fluconazolo nell'organismo dei pazienti anziani sembra essere correlata alla ridotta funzionalità renale caratteristica di questo gruppo di pazienti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

#### *Carcinogenesi*

Il fluconazolo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno nei topi e nei ratti trattati oralmente per 24 mesi a dosi di 2,5, 5 o 10 mg/kg/die (circa 2-7 volte la dose raccomandata nell'uomo). Nei ratti maschi trattati con 5 e 10 mg/kg/die è stato riscontrato un aumento dell'incidenza degli adenomi epatocellulari.

#### *Compromissione della fertilità*

Il fluconazolo non ha influito sulla fertilità dei topi maschi o femmine trattati oralmente 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 o superiori a 25 e 50 mg/kg sono stati osservati aumenti delle varianti anatomiche fetali (costole soprannumerarie, dilatazione della pelvi renale) e ritardi dell'ossificazione. A dosi che andavano da 80 mg/kg a 320 mg/kg c'è stato un aumento dell'embrio letalità nei ratti, e le anomalie fetali comprendevano costole ondulate, palatoschisi e anomalie dell'ossificazione cranio-facciale.

L'inizio del parto è stato leggermente ritardato con dosi di 20 mg/kg per via orale e sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune ratte gravide a 20 mg/kg e a 40 mg/kg per via endovenosa.

Ai disturbi del parto ha fatto seguito un leggero aumento del numero dei nati morti e una diminuzione della sopravvivenza neonatale a questi dosaggi. Gli effetti sul parto dei ratti sono in linea con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Nelle donne sottoposte a terapia con fluconazolo non si è verificato un tale disturbo ormonale (vedi sezione 5.1).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **ZEFLUGYN 50 mg capsule rigide**

*Eccipienti:* Lattosio, Silice colloidale diossido, Amido di mais, Magnesio stearato, Sodio laurilsolfato.

*Opercoli:* Gelatina, Titanio diossido E 171, Ossido di ferro giallo E 172.

#### **ZEFLUGYN 100 mg capsule rigide**

*Eccipienti:* Lattosio, Silice colloidale diossido, Amido di mais, Magnesio stearato, Sodio laurilsolfato.

*Opercoli:* Gelatina, Titanio diossido E 171, Ossido di ferro giallo E 172, Patent blu V E131, Giallo tramonto FCF E110

#### **ZEFLUGYN 150 mg capsule rigide**

*Eccipienti:* Lattosio, Silice colloidale diossido, Amido di mais, Magnesio stearato, Sodio laurilsolfato.

*Opercoli:* Gelatina, Titanio diossido E 171, Ossido di ferro giallo E 172, Indigotina E132, Giallo chinolina E104

#### **ZEFLUGYN 200 mg capsule rigide**

*Eccipienti:* Lattosio, Silice colloidale diossido, Amido di mais, Magnesio stearato, Sodio laurilsolfato.

*Opercoli:* Gelatina, Titanio diossido E 171, Indigotina E132, Giallo chinolina E104

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

ZEFLUGYN 50 mg capsule: blister PVC/Al contenente 7 capsule

ZEFLUGYN 100 mg capsule: blister PVC/Al contenente 10 capsule

ZEFLUGYN 150 mg capsule: blister PVC/Al contenente 2 capsule

ZEFLUGYN 200 mg capsule: blister PVC/Al contenente 7 capsule

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FIDIA Farmaceutici S.p.A. - Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD)

## **8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ZEFLUGYN «50 mg capsule rigide» 7 capsule - A.I.C. n. 037996016  
ZEFLUGYN «100 mg capsule rigide» 10 capsule - A.I.C. n. 037996028  
ZEFLUGYN «150 mg capsule rigide» 2 capsule - A.I.C. n. 037996030  
ZEFLUGYN «200 mg capsule rigide» 7 capsule - A.I.C. n. 037996042

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 dicembre 2008  
Data del rinnovo più recente: 30 dicembre 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**