

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUCONAZOLO EUROGENERICI 2 mg/ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg/ml di fluconazolo

50 ml di soluzione per infusione contengono 100 mg di fluconazolo

100 ml di soluzione per infusione contengono 200 mg di fluconazolo

200 ml di soluzione per infusione contengono 400 mg di fluconazolo

Eccipienti:

50 ml di soluzione per infusione contengono 7,7 mmol (177 mg) di sodio (come cloruro)

100 ml di soluzione per infusione contengono 15,4 mmol (354 mg) di sodio (come cloruro)

200 ml di soluzione per infusione contengono 30,8 mmol (709 mg) di sodio (come cloruro)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni Terapeutiche

Adulti

Trattamento delle infezioni micotiche causate da *Candida*, Criptococchi e altri lieviti sensibili, in particolare:

- Candidosi sistemiche, (incluse infezioni profonde disseminate e peritonite)
- Candidosi grave della mucosa (incluse candidosi orofaringea, candidosi esofagea e candidosi broncopolmonare non invasiva), ove il trattamento orale non sia possibile.
- Meningite da criptococco negli adulti
- Profilassi contro le infezioni profonde da *Candida* (in particolar modo *Candida albicans*) nei pazienti con neutropenia dovuta al trapianto del midollo osseo.

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antimicotici. Prima di iniziare il trattamento devono essere presi dei campioni per le analisi microbiologiche e successivamente deve essere confermata l'idoneità della terapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

In alcuni pazienti con meningite criptococcica grave la risposta micologica durante il trattamento col fluconazolo può essere più lenta rispetto ad altri trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

Bambini ed adolescenti

Trattamento delle infezioni micotiche causate da *Candida* e altri lieviti sensibili, in particolare:

- Candidosi sistemiche, (incluse infezioni profonde disseminate e peritonite)
- Candidosi grave della mucosa (incluse la candidosi orofaringea, candidosi esofagea e la candidosi broncopolmonare non invasiva), ove il trattamento orale non sia possibile.

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antimicotici. Prima di iniziare il trattamento devono essere presi dei campioni per le analisi microbiologiche e l'idoneità della terapia deve essere successivamente confermata (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento col fluconazolo deve essere iniziato da un medico con esperienza nella gestione delle infezioni micotiche invasive. La dose dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione. Il trattamento delle infezioni che richiedono somministrazioni ripetute, deve essere continuato fino a quando i parametri clinici o i risultati di laboratorio, non indichino che l'infezione attiva è risolta.

Un insufficiente periodo del trattamento può causare il ritorno dell'infezione attiva.

Il fluconazolo è anche disponibile per la terapia orale. Il paziente deve passare dalla somministrazione endovenosa alla somministrazione orale non appena possibile. Non è necessario cambiare la dose giornaliera di fluconazolo quando si cambia la via di somministrazione da endovenosa a orale.

Adulti

Fare riferimento alla Tabella 1 per le raccomandazioni posologiche specifiche.

Anziani

Se non vi è alcuna evidenza di compromissione renale, deve essere somministrata la dose normale per adulti.

Fare riferimento alla Tabella 1.

Tabella 1 - Guida sulla dose da somministrare negli adulti trattati per via endovenosa

Il trattamento col fluconazolo deve essere iniziato da un medico con esperienza nella gestione delle infezioni micotiche invasive.

Indicazioni	Dose giornaliera iniziale (mg)	Dose giornaliera successiva (mg)	Durata raccomandata del trattamento	Guida aggiuntiva
<i>Candidosi sistemiche</i> - candidemia, candidosi disseminate e altre forme di infezioni invasive da candida	400-800	200-400	Dipendente dalla risposta clinica	La dose scelta deve tener conto dell'andamento della resistenza locale al fluconazolo (vedere paragrafo 5.1). Dove la sensibilità del patogeno non sia stata ancora stabilita, bisogna considerare inizialmente la dose più alta. Nella maggior parte dei casi può essere preferibile una dose di carico di 800 mg il primo giorno seguita da 400 mg/die in seguito.
<i>Candidosi grave delle mucose</i> - candidosi orofaringea	100	100	7-14 giorni	Usare solo se la somministrazione orale non è possibile. In alcuni casi può essere richiesta una dose giornaliera superiore a 100 mg e il trattamento può essere prolungato. La durata del trattamento di mantenimento nei pazienti affetti da AIDS deve essere valutata a confronto dell'aumentato rischio di resistenza al fluconazolo.
- altre infezioni mucosali da Candida	100	100	14-30 giorni	
<i>Profilassi contro le infezioni profonde da candida</i>				
- in pazienti con neutropenia dovuta al trapianto del midollo osseo	400	400	Vedere ulteriori linee guida	La somministrazione del fluconazolo deve iniziare diversi giorni prima della prevista insorgenza della neutropenia, e deve continuare per sette giorni dopo che la conta dei neutrofili è aumentata oltre le 1000 cellule per mm ³

Uso pediatrico

Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml soluzione per infusione non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti con età inferiore ai 16 anni a meno che non ci sia alcuna alternativa terapeutica, perché l'efficacia e la sicurezza non sono state sufficientemente dimostrate.

Fare riferimento alla **Tabella 2** per le raccomandazioni posologiche specifiche.

Come nelle infezioni simili negli adulti, la durata del trattamento è basata sulla risposta clinica e micologica. Ricordiamo che a causa di una più lenta eliminazione nei neonati, gli intervalli tra le somministrazioni sono aumentati.

Ci sono pochi dati farmacocinetici a supporto di questa posologia nei neonati (vedere paragrafo 5.2)

Tabella 2 - Guida alla dose da somministrare nei pazienti pediatrici trattati per via endovenosa

Intervallo d'età	Indicazione(i)	Dose raccomandata	Ulteriori linee guida
Neonati	Nota: Ci sono pochi dati farmacocinetici in supporto alle posologie nei neonati (vedere paragrafo 5.2)		
2 settimane o meno	Tutte le indicazioni sotto elencate	6-12 mg/kg ogni 72 ore	Non si deve superare la dose massima di 12 mg/kg ogni 72 ore nei bambini nelle prime due settimane di vita
3-4 settimane	Tutte le indicazioni sotto elencate	6-12 mg/kg ogni 48 ore	Per i bambini tra le 3 e le 4 settimane di vita non si devono superare i 12 mg/kg ogni 48 ore
Bambini dalle 4 settimane in su	Nota: Per i bambini la massima dose giornaliera non deve superare i 400 mg/die		
	Candidosi sistemica	6-12 mg/kg/die	
	Candidosi delle mucose	3 mg/kg/die	Il primo giorno può essere somministrata una dose di carico di 6 mg/kg per raggiungere più rapidamente lo stato stazionario

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Il fluconazolo è eliminato principalmente attraverso l'escrezione renale in forma immodificata. Non è necessario nessun aggiustamento nella terapia con somministrazione unica. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (inclusi i bambini) che ricevono una terapia con dosi ripetute, può essere somministrata la dose di carico iniziale raccomandata. Dopo la dose di carico, la dose giornaliera (in accordo con le indicazioni) è basata sulla tabella seguente:

la farmacocinetica del fluconazolo non è stata studiata nei bambini con insufficienza renale.

Tabella 3 - Modifiche delle dosi richieste a seguito della dose iniziale nei pazienti con funzione renale compromessa

Clearance della creatina (ml/min)	Percentuale della dose raccomandata
>50	100%
11-50 (no dialisi)	50%
Pazienti dializzati	100% dopo ogni sessione di dialisi

Pazienti con insufficienza epatica

Il fluconazolo deve essere somministrato con particolare attenzione e sotto attento monitoraggio nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni che richiedono un aggiustamento della dose

Possono essere richieste modifiche degli schemi posologici forniti nelle tabelle dalla 1 alla 3 quando sia proposto un uso concomitante di rifampicina o idroclorotiazide.

Ulteriori dettagli sono forniti nel paragrafo 4.5.

Somministrazione

Per uso endovenoso sotto forma di infusione. Il prodotto può essere infuso ad una velocità massima di 10 ml/min. Nei bambini la velocità di infusione endovenosa, non deve superare 5 ml/min. Per i neonati prematuri il tempo di infusione non deve essere inferiore a 15 minuti. Nei pazienti che richiedono una restrizione di sodio o di liquidi, deve essere valutata la velocità di somministrazione poiché Fluconazolo Eurogenerici è una soluzione salina. In tal caso l'infusione deve durare più a lungo.

Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml soluzione per infusione contiene 15 mmol di sodio per 100 ml (cioè, il flacone/sacca da 100 mg/50 ml contiene 7,5 mmol, il flacone/sacca da 200 mg/100 ml contiene 15 mmol e il flacone/sacca da 400 mg/200 ml contiene 30 mmol di sodio), Nei pazienti che richiedono una restrizione di sodio o di liquidi deve essere valutata la velocità di somministrazione del liquido.

Il fluconazolo può essere somministrato sia oralmente che attraverso l'infusione endovenosa.

La scelta della via di somministrazione dipende dalla condizione clinica del paziente.

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al fluconazolo o ad altri derivati azolici o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Il fluconazolo non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci che inducono il prolungamento dell'intervallo QT e che sono metabolizzati dal CYP3A4 quali cisapride, astemizolo, terfenadina, pimozide e chinidina (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In alcuni pazienti, in particolare in quelli affetti da gravi patologie preesistenti quali AIDS e cancro, durante il trattamento con Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml soluzione per infusione sono state osservate anomalie nei risultati dei test sulla funzionalità ematologica, epatica, renale e su altre funzioni biochimiche, ma la significatività clinica e la relazione con il trattamento non sono certi.

In rari casi è stata segnalata tossicità epatica grave, inclusa la morte, più spesso nei pazienti con gravi patologie sottostanti. Tuttavia non è stata trovata nessuna relazione evidente tra la dose giornaliera, la durata del trattamento, il sesso o l'età del paziente. I pazienti che sviluppano esami epatici anormali o aumenti significativi di livelli originariamente anormali durante il trattamento devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere interrotto se si sviluppano i segni clinici della malattia epatica, con possibile connessione al fluconazolo. La tossicità epatica si è dimostrata molto spesso reversibile dopo sospensione del trattamento.

Se la terapia è prolungata, i benefici del trattamento devono essere valutati rispetto al rischio di sviluppare gravi danni epatici in pazienti i cui valori degli enzimi epatici aumentano durante il trattamento con fluconazolo.

La dose di fluconazolo deve essere ridotta quando la clearance della creatinina è inferiore ai 50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Certi azoli, incluso il fluconazolo, sono stati associati al prolungamento dell'intervallo QT. Durante il trattamento con fluconazolo sono stati riscontrati rari casi di torsioni di punta. Sebbene la relazione tra il fluconazolo e il prolungamento dell'intervallo QT non sia stata ancora formalmente stabilita, il fluconazolo deve essere somministrato con attenzione in pazienti che presentano condizioni potenzialmente proaritmiche come ad esempio:

- Prolungamento del QT congenito o documentatamente acquisito
- Cardiomiopatia, in particolare in caso di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmie sintomatiche
- Disturbi elettrolitici

- Contemporanea somministrazione di medicinali che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5)

I disturbi elettrolitici come ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere corretti prima dell'inizio del trattamento col fluconazolo.

Durante la terapia col fluconazolo, in rari casi i pazienti hanno sviluppato 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 i pazienti affetti da infezioni micotiche minori trattate col fluconazolo sviluppino eruzioni cutanee attribuibili al trattamento col fluconazolo, il trattamento deve essere interrotto.

Se i pazienti trattati per infezioni micotiche invasive/sistemiche sviluppano un'eruzione cutanea, devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sospeso qualora si manifestino lesioni cutanee bollose o un eritema multiforme.

Il fluconazolo è un potente inibitore dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) e un moderato inibitore del CYP3A4. I pazienti che ricevono un trattamento contemporaneo con fluconazolo e altri farmaci che hanno un breve intervallo terapeutico (per esempio warfarin e fenitoina) e sono metabolizzati attraverso il CYP2C9 e/o il CYP3A4, devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

Il fluconazolo può allungare il tempo di protrombina dopo l'assunzione di warfarin.

È raccomandato uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina.

Sono stati segnalati rari casi di reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere prestata attenzione in caso di pazienti con insufficienza renale. Vedere paragrafo 4.2.

Nelle donne in età fertile devono essere prese in considerazione appropriate misure contraccettive nel caso in cui sia indicato un trattamento a lungo termine (vedere il paragrafo 4.6).

I dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza del fluconazolo nei bambini e negli adolescenti con meno di 16 anni d'età sono ancora limitati. Pertanto, i benefici del trattamento con fluconazolo devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi.

Ci sono indicazioni che la risposta micologica di una parte di pazienti trattati con fluconazolo per meningite criptococcica sia stata più lenta rispetto al trattamento con amfotericina B in associazione con flucitosina. Questo deve essere ricordato quando si sta scegliendo il trattamento per i pazienti con grave meningite criptococcica.

I pazienti che ricevono simultaneamente dosi di fluconazolo al di sotto di 400 mg/die e la terfenadina richiedono uno stretto controllo (vedere il paragrafo 4.5).

Questo farmaco contiene 15,4 mmol (354 mg) di sodio in 100 ml di soluzione. Se ne deve tener conto in pazienti sottoposti a una dieta povera di sodio nei casi in cui sia necessaria una restrizione dei liquidi. Vedere il paragrafo 2 per la quantità di sodio contenuta in ogni confezione.

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

In aggiunta alle interazioni qui sotto riportate, c'è un rischio di elevata concentrazione nel siero di altri medicinali metabolizzati attraverso CYP2C9 e CYP3A4 con la somministrazione contemporanea di fluconazolo. Il fluconazolo è un potente inibitore dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) ed un moderato inibitore del CYP3A4. Pertanto bisogna prestare sempre particolare attenzione durante la terapia combinata con medicinali come questi e il paziente deve essere strettamente monitorato. L'effetto può persistere per 4-5 giorni a causa della lunga emivita del fluconazolo.

Le seguenti associazioni sono controindicate:

Astemizolo (substrato del CYP3A4):

Il sovradosaggio di astemizolo ha causato un prolungamento dell'intervallo QT, una severa aritmia ventricolare, torsioni di punta e arresto cardiaco. La co-somministrazione di astemizolo e fluconazolo è controindicata a causa dei gravi, potenzialmente fatali, effetti cardiaci.

Cisapride (substrato del CYP3A4):

Sono stati riportati effetti cardiovascolari, comprese torsioni di punta, nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento concomitante di fluconazolo e cisapride. In uno studio controllato, dove sono stati somministrati 200 mg di fluconazolo una volta al giorno in concomitanza con 20 mg di cisapride per quattro volte al giorno, è stato riportato un significativo incremento dei livelli plasmatici di cisapride ed un prolungamento dell'intervallo QTc. Il trattamento simultaneo con cisapride e fluconazolo è controindicato (vedere il paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Terfenadina (con 400 mg o più di fluconazolo; substrato del CYP3A4):

In pazienti trattati con farmaci antimicotici come i composti triazolici e la terfenadina si sono verificati gravi aritmie cardiache successive al prolungato intervallo QTc. Il trattamento concomitante con 200 mg/die di fluconazolo non ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QTc.

Con dosi di 400 mg/die e 800 mg/die di fluconazolo, la concentrazione della terfenadina nel plasma è aumentata significativamente. Il trattamento concomitante con dosi di 400 mg/die o superiori di fluconazolo è controindicato.

In caso di trattamento concomitante con dosi sotto i 400 mg/die, il trattamento deve essere strettamente monitorato.

Effetti degli altri medicinali sul fluconazolo:

Idroclorotiazide

In volontari sani, con la concomitante somministrazione di idroclorotiazide la concentrazione di fluconazolo nel plasma è aumentata del 40%. Un effetto di tale entità non richiede un aggiustamento della dose di fluconazolo nei pazienti in concomitante terapia con farmaci diuretici, ma il medico dovrà tenere conto di questa eventualità.

Rifampicina (induttore del CYP450)

La somministrazione concomitante di fluconazolo (200 mg) e rifampicina (600 mg/die) ha comportato una riduzione dell'AUC del fluconazolo del 23% in volontari sani. Deve essere considerato un incremento della dose di fluconazolo nel trattamento combinato.

Effetti del fluconazolo su altri farmaci:

Alfentanil (substrato del CYP3A4)

Nel trattamento concomitante con 400 mg di fluconazolo e 20 µg/kg di alfentanil per via endovenosa in volontari sani, l'AUC₁₀ dell'alfentanil è aumentata di circa due volte e la clearance è diminuita del 55%, probabilmente attraverso l'inibizione del CYP3A4. Queste associazioni possono richiedere un aggiustamento della dose.

Amfotericina B

Gli studi effettuati in vivo ed in vitro su animali hanno trovato antagonismo tra l'amfotericina B e i derivati azolici. Il meccanismo di azione degli imidazoli è l'inibizione della sintesi dell'ergosterolo nelle membrane cellulari fungine.

L'amfotericina B agisce legandosi agli steroli nella membrana cellulare e modificando la permeabilità della membrana.

Gli effetti clinici di questo antagonismo sono attualmente sconosciuti. Un simile effetto può avvenire con il complesso amfotericina B colesteril solfato.

Amitriplina (substrato del CYP2D6)

Diversi case report hanno descritto l'insorgenza di aumentate concentrazioni di amitriplina e segni di tossicità da triciclici quando l'amitriplina è stata somministrata in associazione col fluconazolo. È stato riportato che la infusione concomitante di fluconazolo e nortriplina, il metabolita attivo dell'amitriplina, ha provocato un aumento del livello di nortriplina. A causa del rischio di tossicità dell'amitriplina, bisogna prendere in considerazione l'opportunità di monitorare i livelli di amitriplina e di fare aggiustamenti della dose, se necessario.

Anticoagulanti (substrato del CYP2C9)

Nel concomitante trattamento con fluconazolo e warfarin, il tempo di protrombina aumenta fino a due volte. Ciò è probabilmente dovuto all'inibizione del metabolismo del warfarin attraverso il CYP2C9. Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina nei pazienti che assumono concomitantemente il fluconazolo con anticoagulanti cumarinici.

Benzodiazepine (substrato del CYP3A4)

Il fluconazolo può inibire il metabolismo delle benzodiazepine metabolizzate attraverso il CYP3A4, per es. midazolam e triazolam. Nel trattamento concomitante con un'unica dose orale di fluconazolo (400 mg) e di midazolam (7,5 mg), l'AUC è aumentata di 3,7 volte e l'emivita del midazolam di 2,2 volte. Il trattamento concomitante deve essere evitato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose del midazolam e il paziente deve essere strettamente monitorato. Nel trattamento concomitante con fluconazolo (100 mg al giorno per 4 giorni) e triazolam (0,25 mg) l'AUC e l'emivita del triazolam sono aumentati rispettivamente di 2,5 e 1,8 volte. Sono stati osservati effetti prolungati e potenziati del triazolam. La co-somministrazione può richiedere una riduzione della dose di triazolam.

Calcioantagonisti (substrato del CYP3A4)

Alcuni calcioantagonisti diidropiridinici quali nifedipina, isradipina, nicardipina, amlodipina e felodipina sono metabolizzati dal CYP3A4. Segnalazioni della letteratura hanno documentato edemi periferici estesi e/o elevata concentrazione nel siero del calcioantagonista durante la co-somministrazione di itraconazolo e felodipina, isradipina, o nifedipina. Potrebbe verificarsi una possibile interazione anche con il fluconazolo.

Carbamazepina (substrato del CYP3A4)

La carbamazepina è metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4. È perciò possibile che il fluconazolo determini tossicità della carbamazepina, probabilmente dovuta all'inibizione dell'isoenzima CYP3A4.

Celecoxib (substrato del CYP2C9)

La co-somministrazione di 200 mg/die di fluconazolo e 200 mg/die di celecoxib ha provocato un aumento rispettivamente del 68% e del 134% della C_{max} del celecoxib e della sua AUC. È consigliabile dimezzare la dose del celecoxib nella terapia concomitante con il fluconazolo.

Ciclosporina (substrato del CYP3A4)

Sono state evidenziate interazioni clinicamente significative tra la ciclosporina e il fluconazolo per dosi di fluconazolo pari a 200 mg e superiori. Nel trattamento concomitante con 200 mg/die di fluconazolo e la ciclosporina (2,7 mg/kg/die), l'AUC della ciclosporina è aumentata circa dell'1,8% e la clearance si è ridotta di circa il 55%. Si raccomanda pertanto il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche della ciclosporina nei pazienti in terapia con il fluconazolo.

Tuttavia, in un altro studio effettuato con 100 mg/die di fluconazolo in somministrazioni ripetute, il fluconazolo non ha influenzato i livelli di ciclosporina in pazienti che hanno subito trapianto del midollo osseo.

È raccomandato un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche della ciclosporina in pazienti sottoposti alla terapia con fluconazolo.

Didanosina

La co-somministrazione della didanosina e del fluconazolo si è dimostrata sicura ed ha un piccolo effetto sulla farmacocinetica e l'efficacia della didanosina. Tuttavia è importante tenere sotto controllo la risposta al fluconazolo. Può essere utile riprogrammare la somministrazione del fluconazolo in modo che esso preceda la somministrazione della didanosina.

Alofantrina (substrato del CYP3A4)

I medicinali che inibiscono il CYP3A4 provocano un'inibizione del metabolismo dell'alofantrina.

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (substrato del CYP2C9 o CYP3A4)

La co-somministrazione del fluconazolo e degli inibitori della HMG-CoA riduttasi, che sono metabolizzati attraverso il CYP3A4, come l'atorvastatina e la simvastatina, o attraverso il CYP2C9, come la fluvastatina, aumenta il rischio di miopatia. Per la fluvastatina può avere luogo un incremento individuale fino al 200% nell'area sotto la curva (AUC) a seguito dell'interazione fra fluvastatina e fluconazolo. Un paziente che usa fluvastatina 80 mg/die, può essere esposto a concentrazioni considerevoli di fluvastatina se viene trattato con alte dosi di fluconazolo. Se la co-somministrazione di fluconazolo con inibitori della HMG-CoA riduttasi è giudicata necessaria va garantita la massima cautela. Tale combinazione potrebbe richiedere una riduzione della dose degli inibitori della HMG-CoA riduttasi. I pazienti devono essere monitorati in riferimento ai segni di miopatia o rhabdomiolisi e ai livelli di creatina chinasi (CK). La terapia con gli HMG-CoA deve essere interrotta se i livelli di CK mostrano un marcato aumento o se sono state diagnosticate o si sospettano miopatia o rhabdomiolisi.

Losartan (substrato del CYP2C9)

Il fluconazolo inibisce la conversione del losartan nel suo metabolita attivo (E-3174), che è in larga parte responsabile dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II che si verifica durante la terapia con losartan.

Il trattamento concomitante con il fluconazolo potrebbe causare un aumento della concentrazione del losartan ed una diminuzione della concentrazione del metabolita attivo. Si raccomanda che i pazienti in cui è somministrata tale associazione siano sottoposti a un continuo controllo dell'ipertensione.

Metadone

Ci sono segnalazioni di un effetto potenziato del metadone dopo la co-somministrazione del fluconazolo con il metadone. Uno studio di farmacocinetica ha mostrato un incremento dell'AUC del metadone (35% in media).

Contraccettivi orali (substrato del CYP3A4)

In uno studio di cinetica con contraccettivi orali in associazione e 50 mg/die di fluconazolo, la concentrazione degli ormoni non è stata influenzata. Con 200 mg/die di fluconazolo l'AUC dell'etinilestradiolo è aumentata del 40% e quella del levonorgestrel del 24%.

In uno studio con un utilizzo di fluconazolo di 300 mg/die, l'AUC dell'etinilestradiolo e l'AUC del noretindrone sono aumentate rispettivamente del 24% e del 13%. Pertanto, è improbabile che la somministrazione di dosi ripetute di fluconazolo a queste dosi influenzi l'efficacia dei contraccettivi orali in associazione.

Fenitoina (substrato del CYP2C9)

Il trattamento concomitante e ripetuto con 200 mg di fluconazolo e 250 mg di fenitoina endovena aumenta l'AUC₂₄ della fenitoina del 75% e la C_{min} del 128%. Nel trattamento combinato, la concentrazione di fenitoina nel plasma deve essere controllata e la dose aggiustata.

Prednisone (substrato del CYP3A4)

Un paziente sottoposto a trapianto di fegato che assumeva il prednisone ha avuto una crisi addisoniana quando è stato interrotto un ciclo terapeutico di 3 mesi col fluconazolo. Probabilmente l'astinenza da fluconazolo ha causato un aumento dell'attività del CYP3A4, provocando un aumento della degradazione del prednisone. I pazienti che hanno ricevuto una terapia a lungo termine con il fluconazolo e il prednisone devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di insufficienza corticosurrenalica quando viene interrotto il trattamento col fluconazolo.

Rifabutina (substrato del CYP3A4)

Il trattamento concomitante con fluconazolo e rifabutina ha provocato un aumento dei livelli sierici di rifabutina. Sono stati segnalati casi di uveite. Pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente i due farmaci devono essere costantemente seguiti.

Sirolimus e tacrolimus (substrati del CYP3A4)

Nella co-somministrazione orale di fluconazolo e tacrolimus (0,15 mg/kg due volte al giorno) le concentrazioni plasmatiche minime di tacrolimus sono aumentate 1,4 volte e 3,1 volte con dosi giornaliere di fluconazolo di 100 mg e 200 mg, rispettivamente. Sono stati segnalati casi di nefrotossicità. Sebbene non siano stati condotti studi d'interazione tra il fluconazolo e il sirolimus, può essere atteso un simile comportamento. Nel trattamento concomitante con fluconazolo e tacrolimus o sirolimus i pazienti devono essere strettamente monitorati e deve essere considerato un aggiustamento della dose.

Sulfaniluree (substrato del CYP2C9)

È stato dimostrato che il fluconazolo prolunga l'emivita sierica delle sulfaniluree co-somministrate (glibenclamide, glipizide, clorpropamide e tolbutamide) in volontari sani. Il fluconazolo e i derivati delle sulfaniluree possono essere somministrati insieme nei diabetici, ma bisogna tener conto della possibilità di sviluppare ipoglicemia. I livelli del glucosio nel sangue vanno costantemente monitorati.

Teofillina

In uno studio di interazione controllato verso placebo l'assunzione di 200 mg di fluconazolo per 14 giorni ha provocato una diminuzione del 18% della clearance plasmatica media della teofillina. Pazienti in trattamento con alte dosi di teofillina o che sono maggiormente a rischio di tossicità indotta dalla teofillina devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni di tossicità da teofillina quando assumono contemporaneamente il fluconazolo e la terapia deve essere opportunamente modificata se si sviluppano segni di tossicità.

Trimetrexato

Il fluconazolo può inibire il metabolismo del trimetrexato, causando un aumento della concentrazione plasmatica del trimetrexato: se tale combinazione non può essere evitata, i livelli sierici e la tossicità del trimetrexato (mielosoppressione, disfunzioni renali ed epatiche, ulcere gastro-intestinali) devono essere attentamente controllati.

Basi xantiniche, altri antiepilettici e isoniazide

Devono essere effettuati dei test di follow-up in caso di somministrazione concomitante di basi xantiniche, altri antiepilettici e isoniazide con il fluconazolo.

Zidovudina

In due studi cinetici è risultato un incremento dei livelli di zidovudina molto probabilmente causati dalla diminuzione della conversione della zidovudina nel suo principale metabolita.

Uno studio ha determinato i livelli di zidovudina in pazienti affetti da AIDS o ARC prima e dopo la somministrazione di fluconazolo 200 mg/die per 15 giorni. C'è stato un incremento significativo dell'AUC della zidovudina (20%).

Un secondo studio randomizzato, condotto su due periodi, con due terapie incrociate ha esaminato i livelli di zidovudina nei pazienti affetti da HIV.

In due occasioni, a distanza di 21 giorni, ai pazienti sono stati somministrati 200 mg di zidovudina ogni otto ore con o senza 400 mg/die di fluconazolo al giorno per 7 giorni. L'AUC della zidovudina è incrementata significativamente (74%) durante la co-somministrazione con il fluconazolo. I pazienti che ricevono questa associazione devono essere tenuti sotto controllo per individuare l'eventuale sviluppo di effetti avversi legati alla zidovudina.

Studi di interazione mostrano che la somministrazione concomitante di fluconazolo con cibo, cimetidina, antiacidi, o dopo radioterapia estesa a tutto il corpo in seguito al trapianto di midollo osseo, non influenzano in modo significativo l'assorbimento del fluconazolo.

I medici devono essere informati che studi su interazioni farmaco-farmaco con altri medicinali non sono stati condotti, ma tali interazioni possono verificarsi.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati ottenuti da diverse centinaia di donne in stato di gravidanza trattate con dosi standard (al di sotto dei 200 mg/die) di fluconazolo, somministrati come singola dose o a dosi ripetute durante il primo trimestre di gravidanza, non indicano effetti indesiderati sul feto.

Ci sono prove di anomalie congenite multiple (che includono brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, ricurvamento femorale e sinostosi radio-omerale) in bambini le cui madri hanno subito un trattamento per tre mesi o più con dosi elevate (400-800 mg/die) di fluconazolo per coccidioidomicosi. La relazione tra questi effetti e il fluconazolo non è ancora chiara.

Studi sugli animali hanno mostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3), ma il rischio potenziale sugli uomini è sconosciuto.

Il trattamento con fluconazolo in dosi standard e a breve termine non deve essere intrapreso in gravidanza, eccetto in casi di pericolo di vita.

Allattamento

Il fluconazolo passa nel latte materno a concentrazioni più basse di quelle plasmatiche.

L'allattamento può essere proseguito dopo una singola somministrazione di una dose standard di 200 mg o meno di fluconazolo. L'allattamento non è consigliato dopo uso ripetuto o dopo elevate dosi di fluconazolo.

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

Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml soluzione per infusione non altera la capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

Tuttavia, va tenuto conto che potrebbero verificarsi capogiri o attacchi epilettici.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati, associati al trattamento col fluconazolo, osservati in prove cliniche e in studi di post-marketing sono riportati di seguito.

Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni raggruppamento della frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Agranulocitosi, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche, prurito	Angioedema, edema del viso	Orticaria
Disturbi psichiatrici			Insonnia, sonnolenza			
Patologie del sistema nervoso		Emicrania	Convulsioni, attacchi epilettici, capogiri, alterazione del gusto, parestesia, tremore, vertigine			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipercolesteremia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia.		
Patologie cardiache				Aritmia ventricolare (prolungamento del QT, torsioni di punta)		
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, dolori addominali, diarrea	Dispepsia, flatulenza, anoressia, stipsi, secchezza delle fauci			
Patologie renali ed urinarie			Cambiamenti nei test di funzionalità renale			
Patologie epatobiliari		Elevata fosfatasi alcalina, ASAT e ALAT	Colestasi, danni epatocellulari, itterizia, aumento clinicamente significativo della bilirubina totale	Tossicità epatica, necrosi epatica, insufficienza epatica, epatite, necrosi epatocellulare		
Patologie della		(Eritema	Orticaria,	Alopecia,	Disturbo	Orticaria, po-

cute e del tessuto sottocutaneo		maculopapulare) eruzione cutanea	prurito, sudorazione	disturbo esfoliativo cutaneo (sindrome di Stevens-Johnson)	esfoliativo cutaneo (necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell)	stulosi esantematica acuta generalizzata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Affaticamento, malessere, astenia, febbre.			

Eventi clinici avversi sono stati riscontrati più frequentemente in pazienti affetti da HIV (21%) che in pazienti non affetti da HIV (13%). Tuttavia l'andamento degli eventi avversi in pazienti affetti e non affetti da HIV è simile.

Pazienti pediatrici:

Eventi avversi sono stati riportati con una frequenza maggiore nei bambini rispetto a tutti i pazienti. Inoltre, per i bambini sono state segnalate specificamente l'irritabilità e l'anemia.

4.9. Sovradosaggio

Nella maggior parte dei pazienti il sovradosaggio ha determinato disturbi gastrointestinali e reazioni cutanee (prurito, eruzione cutanea, etc.).

È stato segnalato un caso di sovradosaggio con fluconazolo dove un paziente di 42 anni affetto da HIV ha sviluppato allucinazioni e ha mostrato un comportamento paranoico dopo aver ingerito 8200 mg di fluconazolo senza controllo medico. Il paziente è stato ricoverato in ospedale, e i suoi sintomi si sono risolti entro 48 ore.

In caso di sovradosaggio, possono essere sufficienti un trattamento sintomatico e misure di supporto ed eventualmente lavanda gastrica.

Poiché il fluconazolo viene escreto in massima parte attraverso le urine, una diuresi forzata può aumentare la velocità di eliminazione. Una seduta di emodialisi di 3 ore diminuisce i livelli plasmatici di circa il 50%.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici.

Codice ATC: J02AC01

Meccanismo di azione

Il fluconazolo appartiene alla classe degli agenti antimicotici triazolici con un effetto principalmente fungistatico. È un potente e selettivo inibitore della sintesi dell'ergosterolo fungino, il quale causa difetti nella membrana cellulare. Il fluconazolo è altamente specifico per gli enzimi citocromo P450 fungini.

Meccanismo di resistenza

A seconda della specie di lievito coinvolta, il principale meccanismo della resistenza al fluconazolo, in comune con altri agenti antifungini azolici, coinvolge il pregiudicamento dell'accumulo del farmaco nella cellula (i) alterando la composizione aminoacidica della lanosterolo 14 α -demetilasi (ii) aumentando l'efflusso del farmaco, e (iii) alterando la via biosintetica dell'ergosterolo. In *Candida albicans*, il blocco della via biosintetica dell'ergosterolo è considerato derivare principalmente dal blocco dello sterolo C5,6-desaturasi il quale è codificato da ERG3. Nella specie più resistente *Candida glabrata*, la via metabolica predominante non è stata pienamente chiarita ma si ritiene che derivi dalla regolazione verso l'alto del gene CDR

(CDR1, CDR2 e MMDR1) responsabile dell'efflusso del farmaco dalla cellula. La resistenza al fluconazolo quindi solitamente conferisce la resistenza per altri agenti antifungini azolici. Lo studio nel *Cryptococcus neoformans* ha dimostrato che in questa specie esiste lo stesso meccanismo di resistenza principale, e che questo può essere condizionato dalla prima esposizione ad agenti antifungini azolici.

Devono quindi essere effettuate simili attente considerazioni dei benefici della dose proposta rispetto al rischio di sviluppo di resistenza con il fluconazolo come per qualsiasi agente chemioterapico antimicrobico.

Suscettibilità antifungina

[Fonti: Pfaller et al, 2006: ERTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study.

Messer et al, 2006 : SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm (2003)

Rex JH, 2000 : IDSA Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis]

Lo spettro antifungino del fluconazolo include vari patogeni compresa *Candida albicans*, e le specie non *Candida albicans*, le specie di *Cryptococcus* ed altri dermatofiti.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare per alcune specie, geograficamente e con il tempo. Quindi è preferibile ottenere informazioni sull'andamento della resistenza locale, in particolare alla luce di un adeguato trattamento delle gravi infezioni.

Valori soglia per le specie di Candida

Classificazione	MIC (microgrammi/ml)	Specie	Fonte dei dati
Sensibile (S)	NMT8	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. lusitaniae</i> <i>C. kefyr</i> , <i>C. dubliniensis</i> <i>C. pelliculosa</i>	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000
Sensibilità dipendente dalla dose (S-DD)	16-32	<i>C. glabrata</i> (approx 17% R) <i>C. guilliermondii</i> (approx 10% R) <i>C. famata</i> (approx 12% R) <i>C. tropicalis</i> (approx 4% R)	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000
Resistente (R)	Superiori a 32	<i>C. krusei</i> , <i>C. rugosa</i> <i>C. inconspicua</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. zeylanoides</i> .	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000

Ci sono studi di ceppi isolati di *Candida albicans* resistenti provenienti da pazienti con AIDS che hanno ricevuto un trattamento con fluconazolo a lungo termine.

Cryptococcus neoformans è in prevalenza sensibile al fluconazolo. Ceppi con un valore di MIC superiore ai 32 mg per ml sono considerati resistenti.

Le infezioni da specie di *Aspergillus*, *Zygomycetes* inclusi *Mucor* e *Rhizopus*, specie di *Microsporum* e *Trichophyton* non devono essere trattate con fluconazolo perché il fluconazolo ha poca o nessuna attività nei confronti di questi funghi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche del fluconazolo sono simili in seguito alla somministrazione per via endovenosa o per via orale.

Il fluconazolo è ben assorbito dopo assunzione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 90%. L'assorbimento orale non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta dopo 0,5-1,5 ore dall'assunzione della dose. Il 90% del livello allo stato stazionario è raggiunto 4-5 giorni dopo monosomministrazioni giornaliere ripetute.

La concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose. Dopo una somministrazione di 200 mg di fluconazolo, la C_{max} è circa 4,6 mg/l e la concentrazione plasmatica allo stato stazionario dopo 15 giorni è circa 10 mg/l. Dopo una somministrazione di 400 mg di fluconazolo, la C_{max} è circa 9 mg/l e la concentrazione plasmatica allo stato stazionario dopo 15 giorni è circa 18 mg/l.

La somministrazione di una doppia dose il 1° giorno determina livelli plasmatici circa del 90% dello stato stazionario al secondo giorno.

Distribuzione

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

Il fluconazolo raggiunge una buona penetrazione in tutti i liquidi corporei studiati. I livelli di fluconazolo nella saliva e nell'espettorato sono simili ai livelli del plasma. In pazienti affetti da meningite micotica i livelli del fluconazolo nel LCR è circa l'80% della corrispondente concentrazione plasmatica.

Nello strato corneo, nell'epidermide-derma e nel sudore esocrino vengono raggiunte concentrazioni di fluconazolo più elevate se comparate a quelle sieriche.

Il fluconazolo si accumula nello strato corneo. Per esempio, con una dose di 150 mg una volta a settimana, la concentrazione di fluconazolo nello strato corneo dopo due dosi era 23,3 µg/g e 7 giorni dopo la fine del trattamento era ancora 7,1 µg/g.

Biotrasformazione

La degradazione del fluconazolo è modesta. Solo l'11% della dose radioattiva è escreta nelle urine come metaboliti.

Eliminazione

La via di eliminazione principale è quella renale. Circa l'80% della dose viene escreta in forma non metabolizzata nelle urine. La clearance del fluconazolo è proporzionale a quella della creatinina. Non c'è evidenza di metaboliti circolanti. L'emivita plasmatica media è di circa 30 ore.

La lunga emivita nel plasma del fluconazolo permette il trattamento delle infezioni fungine con dosi singole giornaliere in tutte le indicazioni.

Farmacocinetica nei bambini

I bambini eliminano il fluconazolo molto più rapidamente rispetto agli adulti.

Nei bambini (dopo la fase neonatale) e negli adolescenti di 5-15 anni l'emivita nel plasma è compresa tra 15,2-17,6 ore.

I bambini nati prematuramente hanno emivita più breve (circa 70 ore) e un volume di distribuzione più ampio (1,2-2,3 l/kg) rispetto ai bambini nati a termine.

Durante la prima settimana di vita e nel corso del periodo neonatale, la clearance plasmatica del fluconazolo aumenta (e l'emivita plasmatica si abbassa fortemente).

La farmacocinetica del fluconazolo non è stata studiata nei bambini con insufficienza renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivati dagli studi convenzionali sulla tossicità generale per dosi ripetute, sulla genotossicità o la carcinogenesi, non indicano rischi particolari per l'uomo non ancora considerati nelle altre sezioni dell'RCP.

Negli studi sulla tossicità riproduttiva condotti sui ratti sono stati riportati casi di incrementata incidenza di idronefrosi e di estensione della pelvi renale insieme ad un aumento della mortalità embrionale. Sono stati notati un incremento delle variazioni anatomiche e una ritardata ossificazione insieme a casi di prolungato parto e distocia. Sono stati segnalati aborti durante studi di tossicità riproduttiva condotti sui conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli riportati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura

Contenitore monodose. Usare immediatamente dopo la prima apertura.

Dopo la diluizione

Si raccomanda che Fluconazolo Eurogenerici venga infuso separatamente.

La stabilità chimico-fisica con i liquidi per infusione è stata dimostrata per 30 ore a 25°C (vedere paragrafo 6.6). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, le condizioni ed i tempi di conservazione in uso e prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non refrigerare o congelare.

Conservare il flacone nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

Conservare la sacca nell'involucro esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito/diluito vedere il paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro incolore di tipo I con tappo di gomma bromobutilica e ghiera in alluminio.

Sacca non-PVC in PPP (polipropilene) 9 INFU in involucro esterno di alluminio.

Confezioni:

flacone 1x50ml

flacone 1x100ml

flacone 1x200ml

sacca 1x50ml

sacca 1x100ml

sacca 1x200ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sacche monouso. La soluzione inutilizzata deve essere adeguatamente smaltita, in conformità alla normativa locale vigente.

Il prodotto deve essere esaminato visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle e di cambiamento di colore prima della somministrazione. Devono essere usate solo le soluzioni limpide e incolore.

Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml soluzione per infusione è compatibile con i seguenti liquidi per infusione:

- Glucosio al 20% se disponibile
- Soluzione di Ringer se disponibile
- Soluzione di Hartmann se disponibile
- Potassio cloruro in glucosio se disponibile

- e. Sodio carbonato al 4,2% se disponibile
- f. Sodio cloruro allo 0,9% (soluzione salina isotonica) se disponibile

Prima della somministrazione non è richiesta la diluizione di Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml soluzione per infusione. Se necessario, il fluconazolo e le soluzioni sopra menzionate devono essere somministrati attraverso contenitori per infusione separati. I due contenitori devono essere connessi usando una connessione ad "Y".

Le due soluzioni sono quindi mescolate in un singolo tratto e la somministrazione viene così eseguita.

Il suddetto metodo è raccomandato in modo tale da evitare effetti come la "stratificazione" che si presenta nei casi in cui le due soluzioni siano mescolate in un unico contenitore per infusione per l'intero periodo della somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via D. Scarlatti, 31 – 20124 Milano

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

Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml, soluzione per infusione, 1 flacone da 50 ml	AIC n. 040228013/M
Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml, soluzione per infusione, 1 flacone da 100 ml	AIC n. 040228025/M
Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml, soluzione per infusione, 1 flacone da 200 ml	AIC n. 040228037/M
Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml, soluzione per infusione, 1 sacca 50 ml	AIC n. 040228049/M
Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml, soluzione per infusione, 1 sacca 100 ml	AIC n. 040228052/M
Fluconazolo Eurogenerici 2 mg/ml, soluzione per infusione, 1 sacca 200 ml	AIC n. 040228064/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2011