

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

*Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione*

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di fluconazolo.  
1 flaconcino (50 ml) contiene 100 mg di fluconazolo  
1 flaconcino (100 ml) contiene 200 mg di fluconazolo  
1 flaconcino (200 ml) contiene 400 mg di fluconazolo

Eccipiente:

1 flaconcino (50 ml) contiene 450 mg di sodio cloruro  
1 flaconcino (100 ml) contiene 900 mg di sodio cloruro  
1 flaconcino (200 ml) contiene 1800 mg di sodio cloruro

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione limpida e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni micotiche causate da lieviti (Candida e criptococchi) in particolare:

a) Candidiasi sistemiche, incluse candidemia, candiduria, candidiasi disseminate ed altre forme invasive di infezioni da Candida tra cui peritonite, endocardite e infezioni polmonari e dell'apparato urinario. *Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione* può essere somministrato a pazienti affetti da patologie maligne, a pazienti ricoverati presso unità di terapia intensiva e a pazienti sottoposti a terapie con agenti citotossici o con farmaci immunosoppressori.

b) Candidiasi delle mucose gravi come:

- Candidiasi orofaringea ed esofagea grave e particolarmente ricorrente.
- Candidiasi broncopolmonare grave non-invasiva (mucosa del tratto respiratorio superiore).

c) Meningite Criptococcica. Possono essere trattati pazienti normali o con un sistema immunitario compromesso (per es. pazienti affetti da AIDS o sottoposti a trapianto di organo). *Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione* può essere usato nella terapia di mantenimento per prevenire le recidive di infezioni criptococciche in pazienti affetti da AIDS.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Determinazione 627 del 12/10/2007 GU n. 247 del 23/10/2007

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose di fluconazolo dipende dalla natura e dalla severità dell'infezione, dalla sensibilità del/dei patogeno/i e dall'età, dal peso corporeo e dalla funzionalità renale del paziente.

La scelta della via di somministrazione, per via orale o per infusione endovenosa, dipende dalle condizioni cliniche del paziente. La durata della terapia dipende dalla gravità e dal corso clinico della malattia.

Sono disponibili per il trattamento sia forme orali che soluzioni per infusione. Nel passare dalla somministrazione per via endovenosa (infusione) a quella orale, o viceversa, non è necessario modificare la dose di fluconazolo.

a) Candidiasi sistemica

La dose usuale è di 400 mg di fluconazolo una volta al giorno il primo giorno di trattamento, seguita da una dose di 200 mg/die di fluconazolo. Se necessario la dose può essere aumentata a 400 mg di fluconazolo/die per tutta la durata della terapia.

Nel trattamento di infezioni micotiche invasive, causate da *Candida*, che possono mettere in pericolo la vita del paziente, in particolar modo dei pazienti a rischio, può essere richiesta una dose di 800 mg di fluconazolo una volta al giorno.

La durata del trattamento dipende dalla risposta clinica. Il trattamento dovrebbe proseguire fino a quando i test di laboratorio non indicano che l'infezione micotica attiva è risolta. Un periodo inadeguato di trattamento può portare alla recidiva dell'infezione attiva.

Candiduria grave

100 mg di fluconazolo una volta al giorno per 14 – 30 giorni.

b) Candidiasi delle mucose grave

- Candidiasi orofaringeo grave e particolarmente ricorrente:

100 mg di fluconazolo una volta al giorno per 7 – 14 giorni.

- Candidiasi esofagea grave e particolarmente ricorrente:

100 mg di fluconazolo una volta al giorno per 14 – 30 giorni.

- Candidiasi broncopolmonare grave non-invasiva:

100 mg di fluconazolo una volta al giorno per 14 – 30 giorni.

c) Meningite criptococcica

Il trattamento della meningite criptococcica

La dose iniziale abituale è di 400 mg di fluconazolo una volta al giorno il primo giorno di trattamento; seguita da una dose di 200 mg di fluconazolo una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 400 mg di fluconazolo in un'unica somministrazione giornaliera per l'intera durata del trattamento.

Nel trattamento di infezioni micotiche invasive causate da *Cryptococcus neoformans*, che possono mettere in pericolo la vita del paziente, in particolar modo dei pazienti a rischio, può essere richiesta una dose di 800 mg di fluconazolo una volta al giorno.

La durata abituale del trattamento è di 6 – 8 settimane.

#### Profilassi della meningite criptococcica

Nella terapia di mantenimento della meningite criptococcica, per la prevenzione delle recidive nei pazienti affetti da AIDS, la dose giornaliera raccomandata di fluconazolo è di 100 – 200 mg/die. La profilassi della meningite criptococcica può essere effettuata con il fluconazolo per via orale.

I dati disponibili ad oggi coprono un periodo di trattamento di 25 mesi.

#### Uso nei pazienti anziani

Se non c'è evidenza di compromissione renale, si usa il dosaggio normalmente raccomandato. Per i pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 50ml/min, il dosaggio deve essere modificato in accordo alle linee guida per pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### **Uso nei bambini**

Come per le stesse infezioni negli adulti, la durata del trattamento dipende dalla risposta clinica e micotica. Il fluconazolo è somministrato in una singola dose una volta al giorno.

Per i bambini con funzionalità renale alterata, vedere il dosaggio nel paragrafo “Pazienti con compromissione della funzionalità renale”.

Bambini con età superiore alle quattro settimane:

- Candidiasi delle mucose, la dose raccomandata di fluconazolo è 3 mg/kg/die. Una dose maggiore pari a 6 mg/kg/die può essere usata il primo giorno di trattamento al fine di raggiungere più rapidamente i livelli stazionari.

- Candidiasi sistemica e criptococcosi: la dose raccomandata è 6 mg/kg/die, che può essere aumentata fino a 12 mg/kg/die in funzione della gravità della patologia.

La dose massima di 400 mg/die non deve essere superata nei bambini.

Neonati entro le prime quattro settimane di vita:

Nei neonati il fluconazolo viene escreto lentamente; pertanto, nelle prime due settimane di vita, il farmaco deve essere somministrato alle stesse dosi (in mg/kg) del bambino con età superiore ma con una frequenza di somministrazione di 72 ore.

Per i neonati alla 3° e 4° settimana di vita, le stesse dosi devono essere somministrate ogni 48 ore. Sono disponibili pochi dati di farmacocinetica per sostenere queste posologie nei neonati (vedere paragrafo 5.2).

Nei neonati alle prime due settimane di vita non deve essere superata la dose massima di 12 mg/kg ogni 72 ore.

Nei neonati alla terza e quarta settimana di vita non deve essere superata la dose di 12 mg/kg ogni 48 ore.

Non è stata studiata la farmacocinetica del fluconazolo in bambini con funzionalità renale ridotta.

#### Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Il fluconazolo è eliminato immodificato principalmente attraverso le urine. Quando si effettua una terapia con dosi multiple di fluconazolo, in pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina < 50 ml/min), la normale dose raccomandata (a secondo delle indicazioni terapeutiche) dovrà essere somministrata il 1° giorno di terapia; successivamente la dose giornaliera dovrà essere modificata in base alla seguente tabella:

Clearance della creatinina (ml/min)	Frequenza di dosaggio - Dose giornaliera
> 50	24 ore (dose normale)
11–50	48 ore o metà del normale dosaggio giornaliero

Pazienti dializzati	una dose dopo ogni seduta di dialisi
---------------------	--------------------------------------

### Somministrazione

La velocità di infusione non deve essere superiore a 10 ml/min.

La soluzione per infusione è pronta per l'uso, pertanto non è necessaria la diluizione della soluzione.

*Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione* è compatibile con le seguenti soluzioni:

- a) Soluzione di glucosio 20%
- b) Soluzione di Ringer
- c) Soluzione di Ringer con lattato
- d) Potassio cloruro 1% in soluzione di glucosio 5%
- e) Soluzione di sodio bicarbonato 4.2%
- f) Soluzione salina normale

*Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione* può essere somministrato utilizzando un sistema di infusione con una delle soluzioni sopra elencate.

Sebbene non siano note incompatibilità specifiche, *fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione* non deve essere miscelato con altri farmaci in una soluzione per infusione.

### **4.3 Controindicazioni**

Fluconazolo non deve essere utilizzato in pazienti con ipersensibilità al fluconazolo o ad altri derivati azoici.

Il fluconazolo non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci che inducono il prolungamento dell'intervallo QT e che sono metabolizzati dal sistema CYP3A4 quali cisapride, astemizolo, terfenadina, pimozide e chinidina (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

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

In alcuni pazienti, in particolare in quelli affetti da gravi patologie quali AIDS e cancro, sono state osservate, durante il trattamento con il fluconazolo, anomalie della funzionalità ematologica, epatica, renale e dei risultati di altri test della funzione biochimica, ma il significato clinico e la correlazione con il trattamento non sono certi.

I test di laboratorio devono essere monitorati attentamente.

Sono stati riportati delle torsioni di punta durante il trattamento con il fluconazolo. Per questo motivo il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da un prolungamento QT congenito o acquisito e documentato, nei pazienti con disturbi elettrolitici, particolarmente in ipopotassemia e ipomagnesemia, e nei pazienti con marcata bradicardia, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

I disturbi elettrolitici devono essere corretti prima di iniziare la terapia e gli elettroliti devono essere monitorati durante il trattamento. Se si rende necessaria la cosomministrazione di medicinali che inducono il prolungamento dell'intervallo QT, come i farmaci anti-aritmici di classe IA e III, il paziente deve essere attentamente monitorato, incluso il monitoraggio con ECG (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5).

### Epatotossicità

#### Monitoraggio dei parametri della funzione epatica

Pazienti che, nel corso della terapia con il fluconazolo, sviluppano alterazioni della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati per la possibile insorgenza di danni epatici più gravi. Qualora si manifestassero segni o sintomi clinici di disturbi epatici attribuibili al fluconazolo la terapia deve essere immediatamente sospesa.

Raramente pazienti deceduti per gravi patologie di base e a cui erano state somministrate dosi multiple di fluconazolo, avevano segni post-mortem che includevano la necrosi epatica. Questi pazienti

assumevano in concomitanza dosi multiple di farmaci, alcuni dei quali noti per essere potenzialmente epatotossici, e/o erano affetti da gravi patologie di base che avrebbero potuto causare una necrosi epatica.

Nei casi di epatotossicità associata al fluconazolo non è stato possibile stabilire una relazione con la dose giornaliera totale di fluconazolo, la durata della terapia, il sesso o l'età del paziente. Nella maggior parte dei casi questi episodi si sono dimostrati reversibili alla sospensione del trattamento.

Dal momento che non può essere esclusa una relazione casuale con il fluconazolo, i pazienti che, nel corso della terapia con il fluconazolo, sviluppano alterazioni della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati per la possibile insorgenza di danni epatici gravi. Qualora si manifestassero segni o sintomi clinici di disturbi epatici attribuibili al farmaco, la terapia con il fluconazolo deve essere sospesa.

#### Reazioni cutanee

Durante la terapia con il fluconazolo si sono verificati rari episodi di reazioni cutanee esfoliative tra cui la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. I pazienti affetti da AIDS sono maggiormente soggetti a sviluppare reazioni cutanee gravi a molti farmaci. Qualora in un paziente trattato con fluconazolo per infezioni micotiche superficiali, si manifestasse un rash cutaneo attribuibile al farmaco, il trattamento con questo farmaco deve essere interrotto. I pazienti con infezioni micotiche invasive/sistemiche che sviluppano rash cutaneo devono essere attentamente monitorati ed il trattamento con il fluconazolo deve essere sospeso qualora si manifestassero lesioni bollose o un eritema multiforme. In casi rari sono state riportate reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

#### Terfenadina

I pazienti trattati in concomitanza con il fluconazolo e la terfenadina devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

#### Alofantrina

E' stato dimostrato che, alle dosi terapeutiche raccomandate, l'alofantrina prolunga il QT<sub>c</sub> ed è un substrato del CYP3A4. La cosomministrazione di fluconazolo e alofantrina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Compromissione della funzionalità renale

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

10 ml di *Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione* contengono 1,6 mmol (36 mg) di sodio. Ciò è da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **- Le seguenti combinazioni sono controindicate:**

##### *Astemizolo*

Dosaggi elevati di astemizolo causano un prolungamento dell'intervallo QT e grave aritmia ventricolare, torsioni di punta ed arresto cardiaco. L'uso concomitante di astemizolo e di fluconazolo è controindicato per i suoi potenziali effetti cardiaci gravi, a volte fatali.

##### *Cisapride (substrato del CYP3A4)*

Sono stati riportati, in pazienti a cui sono stati somministrati contemporaneamente il fluconazolo e la cisapride, effetti cardiaci, comprese le torsioni di punta. La somministrazione di cisapride è controindicata in pazienti che assumono fluconazolo.

#### *Terfenadina (substrato del CYP3A4)*

In seguito al verificarsi di gravi episodi di aritmia cardiaca, successivi al prolungamento QT<sub>c</sub>, in pazienti sottoposti a terapia concomitante con azoli antifungini e terfenadina, sono stati condotti studi di interazione tra la terfenadina e il fluconazolo. Uno studio effettuato su una dose di 200 mg/die di fluconazolo, non ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QT<sub>c</sub>. In un altro studio in cui sono stati somministrati 400 mg/die e 800 mg/die di fluconazolo, in concomitanza alla terfenadina, si è osservato che 400 mg di fluconazolo o più al giorno possono aumentare in modo significativo i livelli plasmatici della terfenadina. L'uso concomitante di 400 mg/die o superiori di fluconazolo e di terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di fluconazolo a dosi inferiori a 400 mg/die e terfenadina deve essere attentamente monitorata.

#### **- Medicinali che influenzano il metabolismo del fluconazolo:**

##### *Idroclorotiazide*

La cosomministrazione di dosi multiple di idroclorotiazide può incrementare le concentrazioni plasmatiche del fluconazolo; tuttavia non è richiesto un aggiustamento della dose di fluconazolo.

##### *Rifampicina (induttore CYP450)*

La somministrazione contemporanea di fluconazolo e rifampicina comporta una riduzione della concentrazione plasmatica e dell'emivita del fluconazolo. Pertanto nei pazienti che assumono in concomitanza rifampicina e fluconazolo deve essere preso in considerazione un aumento del dosaggio di fluconazolo.

#### **- Effetto del fluconazolo sul metabolismo di altri farmaci**

Il fluconazolo è un potente inibitore del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 e un moderato inibitore del CYP3A4. Oltre alle interazioni elencate, in pazienti che assumono fluconazolo esiste il rischio di aumento dei livelli plasmatici di altri medicinali metabolizzati dal CYP2C9 o CYP3A4 (per es. alcaloidi della segale cornuta, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, chinidina); pazienti sottoposti ad una terapia concomitante con questi medicinali devono essere attentamente monitorati. A causa della lunga emivita del fluconazolo, l'azione enzima inibitore del fluconazolo può durare 4- 5 giorni dopo la fine del trattamento con il fluconazolo.

##### *Alfentanil (substrato del CYP3A4)*

La somministrazione concomitante di 400 mg di fluconazolo e 20 µg/kg di alfentanil (per via endovenosa), in volontari sani, ha causato un aumento dell'AUC dell'alfentanil di circa due volte ed una diminuzione della clearance del 55%; probabilmente ciò è conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. L'uso di queste combinazioni potrebbe richiedere un aggiustamento del dosaggio.

##### *Amitriptilina*

L'uso concomitante di fluconazolo e amitriptilina o del suo metabolita attivo nortriptillina ha fatto registrare un aumento dei livelli sierici di amitriptilina e di nortriptillina. Questo porta ad un aumento del rischio di tossicità da amitriptillina (tossicità da antidepressivi triciclici). Un monitoraggio dei livelli di amitriptilina e una conseguente riduzione del dosaggio possono essere necessari.

##### *Antidiabetici della categoria sulfoniluree orali (substrato del CYP2C9)*

Il fluconazolo può prolungare l'emivita plasmatica degli antidiabetici sulfoniluree orali (quali glibenclamide, glimepiride, glipizide e tolbutamide).

I livelli di glucosio nel sangue devono essere attentamente monitorati a causa della possibile insorgenza di ipoglicemia.

##### *Anticoagulanti (substrato CYP2C9)*

Nel corso di uno studio di interazione condotto su volontari di sesso maschile, la somministrazione concomitante di fluconazolo e warfarin ha comportato un prolungamento del 12% del tempo di protrombina. Come per altri derivati azolici la co-somministrazione diffusa di warfarin e fluconazolo ha determinato un aumento delle emorragie (ematoma, insanguinamento delle gengive, emorragia gastrointestinale, feci scure ed ematuria) in associazione al prolungamento dei tempi di tromboplastina.

Nei pazienti sottoposti ad una somministrazione concomitante di fluconazolo e dei derivati cumarinici, la dose dell'anticoagulante deve essere attentamente titolata ed i tempi di tromboplastina devono essere attentamente monitorati.

#### *Benzodiazepine a breve durata (substrato del CYP3A4)*

La cosomministrazione orale di midazolam e di fluconazolo, ha aumentato le concentrazioni sieriche di midazolam nonché gli effetti del medicinale. Questi effetti sono stati più evidenti in seguito a somministrazione orale di fluconazolo rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Se si rende necessario somministrare, ai pazienti in terapia con il fluconazolo, una benzodiazepina, deve essere presa in considerazione una riduzione della posologia delle benzodiazepine e il paziente deve essere monitorato accuratamente.

#### *Calcio antagonisti*

Gli antifungini triazolici come il fluconazolo inibiscono l'isoenzima epatico CYP3A4, un enzima coinvolto nel metabolismo di alcune diidropiridine, antagoniste del canale del calcio, tra cui la nifedipina, l'isradipina, la nicardipina, l'amlodipina e la felodipina. Dati di letteratura riportano edema periferico e/o elevata concentrazione sierica del calcio antagonista durante la cosomministrazione di itraconazolo e felodipina, isradipina, o nifedipina. Questa interazione potrebbe anche verificarsi con altre combinazioni; pertanto si deve considerare una riduzione della dose del calcio antagonista o la sospensione del farmaco.

#### *Carbamazepina (substrato del CYP3A4)*

Ci sono segnalazioni di aumenti dei livelli sierici della carbamazepina in seguito alla somministrazione concomitante di fluconazolo e carbamazepina.

#### *Celecoxib (substrato del CYP2C9)*

La somministrazione concomitante di fluconazolo e celecoxib provoca un aumento delle concentrazioni plasmatiche di celecoxib. È consigliabile iniziare il trattamento con celecoxib, in pazienti sottoposti al trattamento con il fluconazolo, con la più bassa dose raccomandata di celecoxib.

#### *Alofantrina (substrato del CYP3A4)*

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

#### *Inibitori della HMG CoA reduttasi*

La cosomministrazione di antifungini azoici, come il fluconazolo e degli inibitori della HMG-CoA reduttasi come l'atorvastatina, la lovastatina, la simvastatina (substrati del CYP 3A4), aumenta il rischio di miopatia.

In seguito all'interazione tra il fluconazolo e la fluvastatina (substrato del CYP 2C9) si può verificare un aumento individuale dell'AUC della fluvastatina fino al 200%. Si richiede cautela qualora si rendesse necessaria la cosomministrazione dei due farmaci. Può essere richiesta una riduzione della dose dell'inibitore della HMG-CoA reduttasi. A causa dell'aumento dei rischi di miopatia o di rbdomiolisi durante la terapia combinata, si deve prestare attenzione sia ai segni della miopatia o della rbdomiolisi (mialgia, perdita della forza, debolezza) che ai livelli di creatina chinasi (CK).

La terapia con gli HMG-CoA deve essere interrotta se i livelli di CK mostrano un aumento marcato o se sono state diagnosticate o si sospetta miopatia o rbdomiolisi.

#### *Contraccettivi orali*

Sono stati condotti studi di interazione farmacocinetica con una terapia combinata a base di dosi multiple di fluconazolo in associazione ai contraccettivi orali.

50 mg/die di fluconazolo non hanno influenzato la concentrazione degli ormoni o la cinetica dei contraccettivi orali nelle donne; al contrario, 200 mg/die di fluconazolo ha provocato un aumento dell'AUC dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel rispettivamente del 40% e del 24%. Pertanto, la somministrazione di dosi multiple di fluconazolo a questi dosaggi non modifica l'efficacia di una terapia combinata a base di contraccettivi orali.

#### *Losartan (substrato del CYP2C9)*

Attraverso l'inibizione del CYP2C9, il fluconazolo riduce la conversione del losartan nel suo metabolita attivo (E-3174), responsabile per la maggior parte dell'antagonismo recettoriale dell'angiotensina II. La pressione del sangue del paziente deve essere continuamente monitorata.

#### *Metadone (substrato del CYP3A4)*

Ci sono segnalazioni di un aumento degli effetti del metadone in seguito alla somministrazione concomitante di fluconazolo e metadone. Uno studio di farmacocinetica ha mostrato un incremento medio del 35% nell'AUC del metadone.

#### *Fenitoina (substrato del CYP2C9)*

La cosomministrazione multipla di fluconazolo e fenitoina può determinare un aumento clinicamente significativo dei livelli sierici della fenitoina. Pertanto, nella somministrazione concomitante bisogna controllare i livelli sierici della fenitoina ed il dosaggio di quest'ultima deve essere aggiustato in modo da garantire i livelli terapeutici del farmaco.

#### *Basi di xantine, altri antiepilettici e isoniazide*

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

#### *Teofillina*

Nel corso di uno studio di interazione controllato verso il placebo, la somministrazione concomitante di teofillina e di 200 mg di fluconazolo per 14 giorni ha fatto registrare una riduzione del 18% della clearance plasmatica della teofillina. I pazienti in terapia con alti dosaggi di teofillina o che sono maggiormente a rischio per l'ipersensibilità alla teofillina devono essere attentamente controllati e la terapia deve essere adeguatamente modificata qualora si manifestassero dei segni di tossicità.

#### Agenti chemioterapeutici

##### *Didanosina*

La cosomministrazione di fluconazolo e di didanosina si è dimostrata sicura ed ha solo un lieve effetto sulla farmacocinetica e sull'efficacia della didanosina. Tuttavia è importante monitorare la risposta del fluconazolo. Potrebbe essere opportuno un intervallo tra la somministrazione di fluconazolo e l'assunzione della didanosina.

##### *Rifabutina*

La somministrazione concomitante di fluconazolo e rifabutina può aumentare i livelli sierici della rifabutina e indurre ad uveite.

I pazienti sottoposti a terapia concomitante di fluconazolo e rifabutina devono essere attentamente monitorati.

##### *Trimetrexato*

Medicinali come il fluconazolo, che inibiscono il sistema enzimatico P450, possono causare interazioni che aumentano le concentrazioni plasmatiche del trimetrexato. Se clinicamente possibile, la somministrazione combinata di fluconazolo e trimetrexato deve essere evitata. Se tale combinazione non può essere evitata i livelli sierici e la tossicità del trimetrexato (soppressione del midollo osseo, disfunzione epatica e renale, e ulcera gastrointestinale) devono essere attentamente monitorati.

##### *Zidovudina*

La somministrazione concomitante di zidovudina e fluconazolo determina un aumento dei livelli sierici della zidovudina, dovuto ad una ridotta conversione della zidovudina nel suo metabolita principale.

I pazienti sottoposti ad una terapia concomitante di zidovudina e fluconazolo devono essere attentamente monitorati a causa del possibile sviluppo di eventi indesiderati correlati alla zidovudina.

#### Immunosoppressori



#### *Ciclosporina (substrato del CYP3A4)*

Uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti sottoposti a trapianto di rene ha evidenziato che il fluconazolo alla dose di 200 mg/die comporta un lento aumento delle concentrazioni di ciclosporina. Nel corso di un altro studio, condotto su pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, è stato somministrato il fluconazolo alla dose di 100 mg/die ma in questo caso il fluconazolo non ha modificato i livelli di concentrazione della ciclosporina. Si consiglia di monitorare le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina nei pazienti in terapia con il fluconazolo.

#### *Prednisone*

In un paziente sottoposto a trapianto al fegato che assumeva il prednisone si è manifestata una crisi di Addison dopo che è stata sospesa la terapia di tre mesi con fluconazolo. Il fluconazolo è un inibitore del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), enzima che degrada i glucocorticoidi. La sospensione del fluconazolo causa un incremento dell'attività del CYP3A4, provocando un aumento della degradazione del prednisone e la precipitazione di una crisi di Addison. In pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con il fluconazolo e il prednisone devono essere attentamente monitorati i livelli di insufficienza surrenalica, in caso di sua sospensione.

#### *Sirolimus*

Il sirolimus è metabolizzato dal citocromo P450 (CYP3A4) nelle pareti dell'intestino e nel fegato. I medicinali che inibiscono il CYP3A4, come il fluconazolo, possono diminuire il metabolismo del sirolimus, con un conseguente aumento delle sue concentrazioni plasmatiche. Sebbene non sia stato condotto uno studio di interazione tra il fluconazolo e il sirolimus, si richiede cautela nella cosomministrazione dei due farmaci. In pazienti trattati contemporaneamente con fluconazolo e sirolimus devono essere attentamente monitorati i livelli plasmatici e la tossicità del sirolimus (anemia, leucopenia, trombocitopenia, ipopotassemia, diarrea) e se necessario può essere aggiustato il dosaggio del sirolimus.

#### *Tacrolimus (substrato del CYP3A4)*

La somministrazione concomitante di fluconazolo e tacrolimus aumenta/ha aumentato i livelli sierici del tacrolimus. Inoltre c'è un rischio di nefrotossicità renale in pazienti che seguono una terapia concomitante di fluconazolo e tacrolimus. I pazienti trattati contemporaneamente con fluconazolo e tacrolimus devono essere attentamente monitorati.

### **- Altre interazioni**

#### *Amfotericina B*

Studi condotti su animali in vitro ed in vivo hanno evidenziato un antagonismo fra l'amfotericina B ed i derivati azoici. Il meccanismo di azione degli imidazoli consiste nell'inibire la sintesi dell'ergosterolo nelle membrane cellulari micotiche. L'amfotericina B agisce legandosi agli steroli delle membrane cellulari cambiandone la permeabilità. Gli effetti clinici di questo antagonismo sono ad oggi sconosciuti. Un simile effetto può verificarsi anche con il complesso amfotericina B colesteril solfato.

#### *Medicinali che prolungano l'intervallo QT*

Casi riportati dimostrano che il fluconazolo potrebbe avere la potenzialità di indurre il prolungamento dell'intervallo QT, causando seri eventi di aritmia cardiaca. Pazienti sottoposti a terapia concomitante con fluconazolo e altri farmaci che prolungano l'intervallo QT devono essere attentamente monitorati, in quanto non può essere escluso un effetto addizionale.

Studi di interazione non hanno dimostrato alcun cambiamento clinicamente significativo nell'assorbimento del fluconazolo a seguito dell'assunzione di cibo, cimetidina e farmaci antiacidi oppure dopo radioterapia, estesa a tutto il corpo, in seguito ad un trapianto di midollo osseo.

## **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 di 200 mg/die) di fluconazolo, somministrate come singola dose o a dosi ripetute durante il primo trimestre non indicano effetti indesiderati sul feto.

Ci sono prove di anomalie multiple congenite (che includono brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, ricurvamento femorale e radio sinostosi dell'omero) in bambini le cui madri hanno subito un trattamento per 3 o più mesi con dosi elevate (400-800 mg/die) di fluconazolo per micosi coccidiose. La relazione tra questi effetti e il fluconazolo non è chiaro.

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

**Dosi standard di fluconazolo per un trattamento a breve termine, non devono essere somministrati durante la gravidanza a meno che non sia necessario. Il Fluconazolo ad alto dosaggio o in terapie a lungo termine non deve essere somministrato eccetto in casi di infezioni minacciose per la vita.**

A causa del potenziale effetto teratogeno, donne in età fertile devono adottare misure contraccettive, in caso di trattamento a lungo termine.

## Allattamento

Il Fluconazolo passa attraverso il 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 raccomandato dopo un uso ripetuto o dopo elevate dosi di fluconazolo.

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

Il Fluconazolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia durante la guida di veicoli o macchine operatrici va tenuto conto che potrebbero verificarsi occasionalmente sensazione di stordimento o convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

Sono state utilizzate le seguenti classificazioni di frequenza per la valutazione degli effetti indesiderati:

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 ( $< 1/10,000$ , inclusi i casi isolati)

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia

Raro: alterazioni nella conta del sangue, es. leucocitopenia (inclusa la neutropenia e l'agranulocitosi) e trombocitopenia. I valori di laboratorio devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

### Disturbi del sistema immunitario

Non comune: prurito

Molto raro: gravi reazioni di ipersensibilità (reazioni anafilattiche, incluso angioedema, edema facciale).

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipokalemia.

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, sonnolenza.

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: emicrania

Non comune: vertigini, disordini del sistema nervoso periferico, tremore, stordimento, aberrazione del gusto, secchezza delle fauci, aumento della sudorazione.

Raro: convulsioni.

#### Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi digestivi, come nausea, vomito, dolore addominale, diarrea.

Non comune: perdita di appetito, costipazione, dispepsia, flatulenza.

#### Patologie epatobiliari

Comune: un aumento delle attività sieriche degli enzimi prodotti dal fegato come la fosfatasi alcalina (ALP), l'alanina aminotransferasi (ALT) e l'aspartato aminotransferasi (AST).

Non comune: colestasi, aumento clinicamente significativo della bilirubina totale, ittero, epatotossicità

Raro: epatite, necrosi epatica, insufficienza epatica con morti isolate. I valori di laboratorio devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash cutaneo

Raro: perdita di capelli (alopecia)

Molto raro: Gravi reazioni cutanee esfoliative come sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: mialgia

#### Patologie renali ed urinarie

Sono state osservate alterazioni nei valori renali. I valori di laboratorio devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: affaticamento, malessere, astenia, febbre.

Effetti indesiderati sono stati riscontrati più frequentemente in pazienti affetti da HIV che in pazienti non affetti da HIV. Tuttavia l'andamento degli effetti indesiderati in pazienti affetti e non affetti da HIV è lo stesso.

Pazienti in età pediatrica:

Eventi avversi sono stati riportati con maggiore frequenza in bambini rispetto agli altri pazienti.

Inoltre sono stati riportati, come eventi avversi specifici nei bambini, episodi di irritabilità e di anemia.

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio si può rendere necessario un trattamento sintomatico con un'adeguata terapia di supporto e, se necessaria, una lavanda gastrica.

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In un caso un paziente di 42 anni, affetto dal virus HIV, ha manifestato allucinazioni e comportamento paranoico in seguito all'assunzione di 8,200 mg di fluconazolo. Il paziente è stato ospedalizzato e le sue condizioni si sono risolte dopo 48 ore.

Il Fluconazolo è principalmente escreto attraverso le urine. Una emodialisi di 3 ore riduce i livelli plasmatici di circa il 50%. Non sono disponibili dati sull'effetto di una diuresi forzata.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotico (derivato triazolico)

Codice ATC: J 02 AC 01

#### Tipo di azione

Il fluconazolo è una sostanza che appartiene alla classe di agenti triazolici. È particolarmente efficace contro le specie *Candida* e criptococcica.

#### Meccanismo di azione

Il fluconazolo inibisce in modo specifico gli enzimi fungini dipendenti dal citocromo P-450 ed è un potente inibitore specifico della sintesi degli ergosteroli fungini.

#### Spettro di applicazione

Il fluconazolo ha un ampio spettro di attività antimicotica. In diversi studi in vivo condotti su animali (p.o. e e.v.), il fluconazolo si è dimostrato attivo nelle infezioni micotiche superficiali e sistemiche dovute a *Candida*, *Cryptococcus* e varie dermatofiti.

La *Candida krusei* è resistente al fluconazolo. La resistenza della *Candida glabrata* è variabile. La *Candida dubliniensis* non ha una resistenza primaria ma ha una elevata tendenza a resistere al fluconazolo, soprattutto durante il trattamento.

Gli *Aspergillus* spp. sono resistenti al fluconazolo.

In modelli animali sperimentali sia sani che immunosoppressi, il fluconazolo si è dimostrato efficace nelle micosi endemiche, comprese in quelle causate da *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Come per altri azoli, a causa della mancanza di una procedura standardizzata, i risultati dei test in vitro sono meno significativi nel predire l'efficacia clinica rispetto ai risultati degli studi in vivo.

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.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

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

Il fluconazolo è ben assorbito dopo assunzione orale. L'assorbimento non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo e i picchi di concentrazione plasmatica nei pazienti a digiuno si raggiungono dopo un periodo compreso tra 0.5 – 1.5 ore dall'assunzione della dose. L'emivita plasmatica è di circa 30 ore. La concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose fino a dosi di 1600 mg/die.

Il 90% del livello plasmatico allo stato stazionario si raggiunge dopo 4-5 giorni di ripetute monosomministrazioni giornaliere con un volume di distribuzione paragonabile alla quantità totale di acqua corporea. Il legame con le proteine plasmatiche è basso (12%).

#### Distribuzione

Il fluconazolo ha una buona penetrazione in tutti i tessuti e fluidi organici studiati fino ad oggi. La concentrazione salivare e dell'espessorato sono simili alla concentrazione plasmatica. In pazienti affetti da meningite micotica la concentrazione di fluconazolo nel liquido cerebrospinale è circa l'80% della corrispondente concentrazione plasmatica.

Elevate concentrazioni di fluconazolo, al di sopra delle concentrazioni sieriche, vengono raggiunte nello strato corneo, a livello dell'epidermide e delle ghiandole sudoripare; il fluconazolo si accumula soprattutto nello strato corneo. In seguito alla somministrazione di una dose giornaliera di 50 mg, la

concentrazione di fluconazolo nello strato corneo è pari a 73 µg/g, dopo 12 giorni dalla fine del trattamento, e a 5.8 µg/g, 7 giorni dopo la fine del trattamento.

È stato condotto uno studio per confrontare le concentrazioni di fluconazolo, nella saliva e nel plasma, in seguito ad una singola somministrazione di 100 mg di fluconazolo sospensione orale (liofilizzati per sciroppo 50mg/5ml) trattenuta nel cavo orale per 2 minuti e poi deglutita, con le concentrazioni raggiunte dopo assunzione di una capsula da 100 mg. La massima concentrazione della sospensione orale nella saliva, rilevata 5 minuti dopo l'ingestione, è stata 182 volte maggiore della corrispondente concentrazione massima raggiunta in seguito alla somministrazione della capsula; tale concentrazione è stata raggiunta 4 ore dopo l'ingestione. Dopo circa 4 ore le concentrazioni delle due formulazioni nella saliva erano sovrapponibili.

Il valore medio dell'AUC (0-96 ore) nella saliva, rilevato in seguito alla somministrazione di fluconazolo per sospensione orale, era significativamente superiore rispetto a quello ottenuto dopo la somministrazione della capsula. Non sono state invece osservate differenze significative tra le due formulazioni relativamente alla percentuale di eliminazione dalla saliva o dal plasma.

#### Metabolismo/Eliminazione

Il Fluconazolo è principalmente escreto per via renale. Circa l'80% della dose somministrata si ritrova imm modificata nelle urine. La clearance del fluconazolo è proporzionale alla clearance della creatinina.

La lunga emivita nel plasma del fluconazolo permette il trattamento delle infezioni fungine in una singola dose una volta al giorno.

#### Farmacocinetica speciale nei bambini

Sono stati registrati i seguenti dati di farmacocinetica (media [%CV]) nei bambini:

Età	Dose (mg/kg)	Clearance (ml/min/kg)	Emivita (ore)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	Volume di distribuzione (stato stazionario) Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
9 mesi – 13 anni	Singola per via orale 2 mg/kg	0,40 (38%) n = 14	25,0	2,9 (22%) n = 16	--
9 mesi–13 anni	Singola per via orale 8 mg/kg	0,51 (60%) n = 15	19,5	9,8 (20%) n = 15	--
5– 15 anni	Multipla per e.v. 2 mg/kg	0,49 (40%) n = 4	17,4	5,5 (25%) n = 5	0,722 (36%) n = 4
5– 15 anni	Multipla per e.v. 4 mg/kg	0,59 (64%) n = 5	15,2	11,4 (44%) n = 6	0,729 (33%) n = 5
5– 15 anni	Multipla per e.v. 8 mg/kg	0,66 (31%) n = 7	17,6	14,1 (22%) n = 8	1,069 (37%) n = 7

Questi studi mostrano che la clearance basata sul peso corporeo non è influenzata dall'età. La clearance media negli adulti è 0,23 (17%) ml/min/kg.

Nei bambini nati prematuramente (età gestazionale: 26° - 29° settimana di gestazione) la clearance media (%CV) nelle prime 36 ore è 0,180 (35%, n = 7) ml/min/kg e ha raggiunto un valore medio di 0,218 (31%, n = 9) dopo 6 giorni ed un valore medio di 0,333 (56%, n = 4) dopo 12 giorni.

Proporzionalmente, l'emivita è scesa da 73,6 a 53,2 ore dopo 6 giorni e a 46,6 ore dopo 12 giorni.

È stato dimostrato che nei bambini dai 5-13 anni di età l'eliminazione del fluconazolo è più veloce rispetto agli adulti. Pertanto, per il trattamento di infezioni gravi che possono mettere in pericolo la vita del paziente, sono necessari dosaggi più elevati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti dagli studi convenzionali sulla tossicità generale a dosi ripetute, sulla genotossicità o potenziale cancerogeno non indicano nessun rischio per gli esseri umani non evidenziato in altri paragrafi dell' RCP.

Negli studi sulla tossicità riproduttiva condotti sui ratti sono stati riportati casi di idronefrosi e di estensione del pelvi renale insieme ad un aumento della mortalità embrionale. Sono state riscontrate variazioni anatomiche e una ritardata ossificazione insieme a casi di parto e distocia. Sono stati riscontrati 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

In assenza di studi di compatibilità il *fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml* non deve essere miscelato con altri farmaci.

### 6.3 Periodo di validità

Non aperto  
2 anni

#### Dopo prima apertura

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario le condizioni e i tempi di conservazione in uso e prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 24 ore per il prodotto tra 2 e 8°C, a meno che la prima apertura sia avvenuta in condizioni di asepsi controllata e validata.

#### Dopo la diluizione

La diluizione non è necessaria (vedere paragrafo 4.2). La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, in caso contrario le condizioni e i tempi di conservazione in uso e prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 24 ore per il prodotto tra 2 e 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllata e validata.

Prima della somministrazione, il farmaco deve essere esaminato visivamente per eventuali impurezze o variazioni di colore.

Da utilizzare per una sola somministrazione. L'eventuale residuo non deve essere utilizzato.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione da applicare al medicinale aperto e diluito vedere il paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro incolore di tipo I con tappo di gomma clorobutilica e ghiera in alluminio.

Confezione contenente 1 e 5 flaconcini ognuna con 50 ml di soluzione per infusione

Confezione contenente 1 e 5 flaconcini ognuna con 100 ml di soluzione per infusione  
Confezione contenente 1 e 5 flaconcini ognuna con 200 ml di soluzione per infusione

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

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

ratiopharm Italia s.r.l

Viale Monza, 270

20128 Milano

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

Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione - 1 flaconcino da 50 ml AIC 037792013/M

Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione - 1 flaconcino da 100 ml AIC 037792025/M

Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione - 1 flaconcino da 200 ml AIC 037792037/M

Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione - 5 flaconcini da 50 ml AIC 037792049/M

Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione - 5 flaconcini da 100 ml AIC 037792052/M

Fluconazolo Ratiopharm Italia 2 mg/ml soluzione per infusione - 5 flaconcini da 200 ml AIC 037792064/M

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

12 ottobre 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2007