RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluconazolo Accord 50 mg capsule rigide
Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide
Fluconazolo Accord 150 mg capsule rigide
Fluconazolo Accord 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg di fluconazolo

Eccipienti: 50 mg: Contiene 52 mg di lattosio monoidrato
100 mg: Contiene 105 mg di lattosio monoidrato
150 mg: Contiene 157 mg di lattosio monoidrato
200 mg: Contiene 210 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

50 mg: Involucro della capsula: Dimensione 4, corpo bianco e testa verde.
100 mg: Involucro della capsula: Dimensione 2, corpo bianco e testa blu.
150 mg: Involucro della capsula: Dimensione 1, corpo blu e testa blu.
200 mg: Involucro della capsula: Dimensione 0, corpo bianco e testa bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluconazolo Accord è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni micotiche (vedere paragrafo 5.1).

Fluconazolo Accord è indicato negli adulti per il trattamento di:

- Meningite criptococcica (vedere paragrafo 4.4).
- Coccidioidomicosi (vedere paragrafo 4.4).
- Candidiasi invasiva.
- Candidiasi delle mucose, comprese candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candiduria e candidiasi mucocutanea cronica.
- Candidiasi orale atrofica cronica (infiammazione della bocca da protesi dentale), nel caso in cui siano insufficienti igiene dentale o trattamento topico.
- Candidiasi vaginale, acuta o ricorrente, quando la terapia locale non è appropriata.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Balanite da *Candida* quando la terapia locale non è appropriata.
- Dermatomicosi, incluse *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* e infezioni cutanee da *Candida*, quando è indicata la terapia sistemica.
- *Tinea unguinium* (onicomicosi) quando altri agenti non sono considerati appropriati.

Fluconazolo Accord è indicato negli adulti per la profilassi di:

- Recidiva di meningite criptococcica nei pazienti ad alto rischio di ricaduta.
- Recidiva di candidiasi orofaringea o esofagea nei pazienti affetti da HIV che sono ad alto rischio di avere ricadute.
- Per ridurre l'incidenza della candidiasi vaginale ricorrente (4 o più episodi all'anno).
- Profilassi delle infezioni da *Candida* nei pazienti con neutropenia prolungata (come i pazienti con neoplasie ematologiche sottoposti a chemioterapia o i pazienti che ricevono il trapianto di cellule staminali emopoietiche (vedere paragrafo 5.1)).

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

Fluconazolo Accord è utilizzato nel trattamento della candidiasi delle mucose (orofaringea, esofagea), candidiasi invasiva, meningite criptococcica e nella profilassi delle infezioni da *Candida* nei pazienti immunocompromessi. Fluconazolo Accord può essere utilizzato come terapia di mantenimento per prevenire la ricaduta di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di recidiva (vedere paragrafo 4.4).

La terapia può essere istituita prima che si conoscano i risultati delle colture e di altri esami di laboratorio, ma quando sono disponibili questi risultati, la terapia anti-infettiva deve essere modificata in modo opportuno.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere basato sulla natura e sulla gravità dell'infezione micotica. Il trattamento delle infezioni che richiedono la somministrazione di dosi multiple deve proseguire fino a quando i parametri clinici o gli esami di laboratorio non dimostrano che l'infezione micotica attiva sia risolta. Un periodo di trattamento inadeguato potrebbe portare alla recidiva dell'infezione attiva.

Adulti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
Criptococcosi	- Trattamento della meningite criptococcica.	Dose di carico: 400 mg al 1° Giorno Dose successiva: da 200 mg a 400 mg/die	Generalmente almeno da 6 a 8 settimane. Nelle infezioni pericolose per la vita la dose giornaliera può essere aumentata fino a 800 mg
	- Terapia di mantenimento per prevenire la ricaduta di meningite criptococcica nei pazienti ad alto rischio di recidiva.	200 mg/die	Indefinitamente ad una dose giornaliera di 200 mg
Coccidioidomicosi		Da 200 mg a 400 mg	Da 11 mesi fino a 24 mesi o più a lungo, a seconda del paziente. 800 mg/die può essere considerato per alcune infezioni e in particolare per la malattia meningea
Candidiasi invasiva		Dose di carico: 800 mg al 1° Giorno Dose successiva: 400 mg/die	In genere, la durata della terapia raccomandata per la candidemia è di 2 settimane dopo il risultato della prima emocultura negativa e la risoluzione dei segni e dei sintomi attribuibili alla candidemia
Trattamento della candidiasi delle mucose	- Candidiasi orofaringea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg al 1° Giorno Dose successiva: da 100 mg a 200 mg/die	Da 7 a 21 giorni (fino a quando la candidiasi orofaringea non è in remissione). Periodi più lunghi possono essere utilizzati nei pazienti con grave compromissione della funzione immunitaria
	- Candidiasi esofagea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg al 1° Giorno Dose successiva: da 100 mg a 200 mg/die	Da 14 a 30 giorni (fino a quando la candidiasi esofagea non è in remissione). Periodi più lunghi possono essere utilizzati nei pazienti con grave compromissione della funzione immunitaria
	- Candiduria	Da 200 mg a 400 mg/die	Da 7 a 21 giorni. Periodi più lunghi possono essere utilizzati nei pazienti con grave compromissione della

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
			funzione immunitaria
	- Candidiasi atrofica cronica	50 mg/die	14 giorni
	- Candidiasi mucocutanea cronica	Da 50 mg a 100 mg/die	Fino a 28 giorni. Periodi più lunghi in base sia alla gravità dell'infezione sia all'immunocompromissione e all'infezione di base
Prevenzione della recidiva della candidiasi delle mucose nei pazienti affetti da HIV che sono a rischio elevato di recidiva	- Candidiasi orofaringea	Da 100 mg a 200 mg/die o 200 mg 3 volte alla settimana	Un periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione cronica
	- Candidiasi esofagea	Da 100 mg a 200 mg/die o 200 mg 3 volte alla settimana	Un periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione cronica
Candidiasi genitale	- Candidiasi vaginale acuta - Balanite da *Candida*	150 mg	Dose singola
	- Trattamento e profilassi della candidiasi vaginale ricorrente (4 o più episodi all'anno).	150 mg ogni terzo giorno per un totale di 3 dosi (1°, 4°, e 7° giorno), seguiti da 150 mg una volta alla settimana come dose di mantenimento	Dose di mantenimento: 6 mesi
Dermatomicosi	- *tinea pedis,* *-tinea corporis,* *-tinea cruris,* *-candida infections*	150 mg una volta alla settimana o 50 mg una volta al giorno	Da 2 a 4 settimane, la *tinea pedis* può richiedere il trattamento fino a 6 settimane
	-tinea versicolor	Da 300 mg a 400 mg una volta alla settimana	Da 1 a 3 settimane
		50 mg una volta al giorno	Da 2 a 4 settimane
	- *tinea unguium* (onicomicosi)	150 mg una volta alla settimana	Il trattamento deve essere continuato fino a quando l'unghia infetta non è sostituita (ricresce l'unghia non infetta). La ricrescita delle unghie delle mani e dei piedi richiede normalmente da 3 a 6 mesi e da 6 a 12 mesi, rispettivamente. Le velocità di crescita possono tuttavia variare considerevolmente

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
			da un soggetto all'altro e a seconda dell'età. Dopo il trattamento efficace di infezioni croniche a lungo termine, le unghie rimangono occasionalmente alterate
Profilassi delle infezioni da *Candida* nei pazienti con neutropenia prolungata		Da 200 mg a 400 mg	Il trattamento deve iniziare diversi giorni prima dell'insorgenza prevista della neutropenia e deve continuare per 7 giorni dopo la ripresa dalla neutropenia, dopo che la conta dei neutrofili sale oltre 1.000 cellule per mm^3

Popolazioni speciali

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

Compromissione renale
Non sono necessari adattamenti nella terapia con somministrazione di una singola dose. Nei pazienti (inclusa la popolazione pediatrica) con compromissione della funzionalità renale che ricevono dosi multiple di fluconazolo, deve essere somministrata una dose iniziale compresa tra 50 mg e 400 mg, sulla base della dose giornaliera raccomandata per l'indicazione. Dopo questa dose iniziale di carico, la dose giornaliera (a seconda dell'indicazione) deve essere basata sulla seguente tabella:

Clarence della creatinina (ml / min)	Percentuale di dose raccomandata
>50	100%
≤50 (nessuna dialisi)	50%
Dialisi regolare	100% dopo ogni seduta di dialisi

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

Compromissione epatica
Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica, pertanto fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica e il dosaggio più appropriati secondo l'età, il peso e la dose. La formulazione in capsule non è adatta per l'uso nei lattanti e negli infanti. Sono disponibili formulazioni liquide di fluconazolo che sono più idonee in questa popolazione.

Una dose massima di 400 mg/die non deve essere superata nella popolazione pediatrica. Come nel caso di infezioni simili negli adulti, la durata del trattamento è basata sulla risposta clinica e micologica. Fluconazolo Accord è somministrato in monosomministrazione giornaliera.

Per i pazienti pediatrici con funzionalità renale compromessa, vedere il dosaggio al paragrafo "Compromissione renale". La farmacocinetica di fluconazolo non è stata studiata nella popolazione pediatrica con insufficienza renale (per i "neonati a termine" che spesso manifestano principalmente immaturità renale, vedere di seguito).

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

Indicazione	**Posologia**	**Raccomandazioni**
- Candidiasi delle mucose	Dose iniziale: 6 mg/kg Dose successiva: 3 mg/kg/die	La dose iniziale può essere utilizzata il primo giorno per raggiungere più rapidamente i livelli di *steady-state*
- Candidiasi invasiva - Meningite criptococcica	Dose: da 6 a 12 mg/kg/die	In base alla gravità della malattia
- Terapia di mantenimento per la prevenzione di ricadute di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di recidiva	Dose: 6 mg/kg/die	In base alla gravità della malattia
- Profilassi delle infezioni da *Candida* nei pazienti immunocompromessi	Dose: da 3 a 12 mg/kg/die	In base all'entità e alla durata della neutropenia indotta (vedere posologia negli adulti)

Adolescenti (da 12 a 17 anni di età):
In base al peso e allo sviluppo puberale, il medico prescrittore dovrà valutare quale posologia sia la più appropriata (adulti o bambini). I dati clinici indicano che i bambini hanno una clearance di fluconazolo superiore a quella osservata negli adulti. Una dose di 100, 200 e 400 mg negli adulti corrisponde a una dose di 3, 6 e 12 mg/kg nei bambini, per ottenere un'esposizione sistemica comparabile.

La sicurezza e l'efficacia per l'indicazione di candidiasi genitale non sono state stabilite nella popolazione pediatrica. I dati della sicurezza attualmente disponibili per altre indicazioni pediatriche sono descritti al paragrafo 4.8. Nel caso in cui il trattamento della candidiasi genitale sia assolutamente necessario negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età), la posologia deve essere uguale a quella per gli adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Neonati a termine (da 0 a 27 giorni):
Nei neonati l'escrezione di fluconazolo avviene lentamente. Sono disponibili pochi dati farmacocinetici a sostegno di questa posologia nei neonati a termine (vedere paragrafo 5.2).

Gruppo di età	Posologia	Raccomandazioni
Neonati a termine (da 0 a 14 giorni)	La stessa dose di mg/kg prevista per lattanti, infanti e bambini deve essere somministrata ogni 72 ore	Non deve essere superata una dose massima di 12 mg/kg ogni 72 ore
Neonati a termine (da 15 a 27 giorni)	La stessa dose di mg/kg prevista per lattanti, infanti e bambini deve essere somministrata ogni 48 ore	Non deve essere superata una dose massima di 12 mg/kg ogni 48 ore

Modo di somministrazione
Fluconazolo può essere somministrato sia per via orale sia tramite infusione endovenosa; la via di somministrazione dipende dallo stato clinico del paziente. Al passaggio dalla via endovenosa alla via orale, o viceversa, non è necessario modificare la dose giornaliera.

Le capsule devono essere deglutite intere e indipendentemente dall'assunzione del cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i), a altre sostanze azoliche correlate o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di terfenadina è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con fluconazolo a dosi multiple di 400 mg/die o superiori, in base ai risultati di uno studio di interazione con dosi multiple. La somministrazione concomitante di altri medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati tramite il citocromo P450 (CYP) 3A4, come cisapride, astemizolo, pimozide, chinidina ed eritromicina, è controindicata nei pazienti trattati con fluconazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tinea capitis
Fluconazolo è stato studiato per il trattamento della *tinea capitis* nei bambini. Non ha dimostrato superiorità alla griseofulvina e il tasso complessivo di successo è risultato inferiore al 20%. Fluconazolo non deve essere pertanto utilizzato per la *tinea capitis*.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Micosi endemiche profonde
L'evidenza dell'efficacia di fluconazolo nel trattamento di altre forme di micosi endemiche, come paracoccidioidomicosi, sporotricosi linfocutanea e istoplasmosi è limitata e questo non rende possibili specifiche raccomandazioni di dosaggio.

Sistema renale
Fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Sistema epatobiliare
Fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione epatica.

Fluconazolo è stato associato a casi rari di grave tossicità epatica, inclusi casi fatali, soprattutto nei pazienti con gravi patologie di base. Nei casi di epatotossicità associata a fluconazolo, non è stato osservato un rapporto ovvio con la dose giornaliera totale, la durata della terapia, il sesso o l'età del paziente. L'epatossicità di fluconazolo è risultata in genere reversibile all'interruzione della terapia.

I pazienti che sviluppano risultati anormali dei test della funzionalità epatica nel corso della terapia con fluconazolo devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza di lesioni epatiche più gravi.
I pazienti devono essere informati dei sintomi indicativi di effetti epatici gravi (astenia importante, anoressia, nausea persistente, vomito e itterizia). Il trattamento con fluconazolo deve essere immediatamente interrotto e il paziente deve consultare il medico.

Sistema cardiovascolare
Alcuni azoli, incluso fluconazolo, sono stati associati al prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma. Durante la sorveglianza successiva alla commercializzazione, si sono verificati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT e di torsioni di punta nei pazienti che assumevano Fluconazolo Accord. Questi casi segnalati comprendevano pazienti gravemente malati con molteplici fattori di rischio confondenti, come cardiopatie strutturali, anomalie elettrolitiche e trattamento concomitante che possono essere stati fattori contribuenti.

Fluconazolo Accord deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da queste condizioni potenziali di proaritmia. La somministrazione concomitante di altri medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati tramite il citocromo P450 (CYP) 3A4 è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Reazioni dermatologiche

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti hanno sviluppato raramente reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, durante il trattamento con fluconazolo. I pazienti affetti da AIDS sono più soggetti allo sviluppo di gravi reazioni cutanee a molti medicinali. Nel caso in cui in un paziente in terapia per un'infezione micotica superficiale insorgesse rash cutaneo, che sia considerato attribuibile a fluconazolo, l'ulteriore trattamento con questo medicinale deve essere interrotto. Se i pazienti con infezioni micotiche invasive/sistemiche sviluppano rash cutanei, devono essere attentamente monitorati e il trattamento con fluconazolo deve essere interrotto se insorgono lesioni bollose o eritema multiforme.

Ipersensibilità
In casi rari è stata riferita la presenza di anafilassi (vedere paragrafo 4.3).

Citocromo P450
Fluconazolo è un potente inibitore del citocromo CYP2C9 e un inibitore moderato del citocromo CYP3A4. Fluconazolo è inoltre un inibitore del citocromo CYP2C19. I pazienti trattati con fluconazolo, che sono trattati contemporaneamente con medicinali che hanno una stretta finestra terapeutica e sono metabolizzati attraverso il CYP2C9, il CYP2C19 e il CYP3A4, devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

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

Eccipienti
Le capsule contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi e malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere tale medicinale.

Insufficienza surrenalica
E' noto che il ketoconazolo causa insufficienza surrenalica. Questa potrebbe verificarsi anche con il fluconazolo, sebbene sia stato riportato raramente.
L'insufficienza surrenalica correlata al trattamento concomitante con prednisone è descritta al paragrafo 4.5, "l'effetto del fluconazolo sugli altri medicinali".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante dei seguenti medicinali è controindicato:

Cisapride: Sono stati riferiti casi di eventi cardiaci, tra cui torsioni di punta nei pazienti ai quali sono stati somministrati contemporaneamente fluconazolo e cisapride. Uno studio controllato ha evidenziato che la somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo una volta al giorno e 20 mg di cisapride quattro volte al giorno ha prodotto un aumento significativo dei livelli plasmatici di cisapride e il prolungamento dell'intervallo QTc. Il trattamento concomitante con fluconazolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Terfenadina: A causa dell'insorgenza di disritmie cardiache gravi secondarie al prolungamento dell'intervallo QTc nei pazienti trattati con antimicotici azolici in associazione a terfenadina, sono stati effettuati studi di interazione. Uno studio condotto con una dose di 200 mg/die di fluconazolo non ha dimostrato un prolungamento dell'intervallo QTc. Un altro studio con dosi di 400 mg e 800 mg/die di fluconazolo ha dimostrato che fluconazolo assunto in dosi di 400 mg/die o superiori aumenta in modo significativo i livelli plasmatici di terfenadina quando questa viene assunta contemporaneamente. L'uso combinato di fluconazolo a dosi di 400 mg o superiori con terfenadina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di fluconazolo a dosi inferiori a 400 mg /die con terfenadina deve essere attentamente monitorata.

Astemizolo: La somministrazione concomitante di fluconazolo con astemizolo può ridurre la clearance di astemizolo. Le maggiori concentrazioni plasmatiche risultanti di astemizolo possono provocare il prolungamento dell'intervallo QT e rari casi di torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e astemizolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Pimozide: Anche se non è stata studiata *in vitro* o *in vivo*, la somministrazione concomitante di fluconazolo e pimozide può determinare l'inibizione del metabolismo di pimozide. Le maggiori concentrazioni plasmatiche di pimozide possono determinare il prolungamento dell'intervallo QT e casi rari di torsioni di punta. La somministrazione concomitante di fluconazolo e pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

Eritromicina: L'uso concomitante di fluconazolo e eritromicina potrebbe potenzialmente accrescere il rischio di cardiotossicità (intervallo QT prolungato, torsioni di punta) e quindi di morte cardiaca improvvisa. La somministrazione concomitante di fluconazolo ed eritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Non è possibile raccomandare l'uso concomitante di questi altri medicinali:

Amiodarone: la somministrazione concomitante di fluconazolo e amiodarone potrebbe incrementare il prolungamento del QT. Quindi, deve essere usata cautela quando entrambi i farmaci vengono combinati, in particolare con alte dosi di fluconazolo (800 mg).

Alofantrina: Fluconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di alofantrina a causa di un effetto inibitorio sul CYP3A4. L'uso concomitante di fluconazolo e alofantrina potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di cardiotossicità (intervallo di

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

QT prolungato, torsioni di punta) e quindi di morte cardiaca improvvisa. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di questi altri medicinali determina precauzioni e adattamenti della dose:

L'effetto degli altri medicinali sul fluconazolo

Rifampicina: La somministrazione concomitante di fluconazolo e rifampicina ha determinato una riduzione del 25% dell'AUC e un'emivita più breve del 20% del fluconazolo. Nei pazienti che ricevono rifampicina concomitante, deve essere considerato un incremento della dose di fluconazolo.

Gli studi di interazione hanno dimostrato che quando fluconazolo orale viene somministrato contemporaneamente al cibo, a cimetidina, agli antiacidi o dopo l'irradiazione totale del corpo per il trapianto del midollo spinale, non si verifica alcuna compromissione clinicamente significativa dell'assorbimento di fluconazolo.

L'effetto del fluconazolo sugli altri medicinali:

Fluconazolo è un potente inibitore dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) e un moderato inibitore del CYP3A4. Fluconazolo è inoltre un inibitore dell'isoenzima CYP2C19. Oltre alle interazioni osservate/documentate, riportate qui di seguito, esiste un rischio di aumento della concentrazione plasmatica di altri composti metabolizzati dal CYP2C9 e dal CYP3A4 somministrati contemporaneamente a fluconazolo. Occorre quindi esercitare cautela quando si utilizzano queste associazioni e monitorare attentamente i pazienti. L'effetto di inibizione enzimatica di fluconazolo persiste 4-5 giorni dopo l'interruzione del trattamento con fluconazolo a causa della lunga emivita di fluconazolo (vedere paragrafo 4.3).

Alfentanil: Durante il trattamento concomitante con fluconazolo (400 mg) e alfentanil per via endovenosa (20 µg/kg) in volontari sani, l'AUC_{10} di alfentanil è aumentata di 2 volte, probabilmente per l'inibizione del CYP3A4. Può essere necessario l'adattamento della dose di alfentanil.

Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazolo aumenta l'effetto di amitriptilina e di nortriptilina. La 5- nortriptilina e/o la S-amitriptilina possono essere misurate all'inizio della terapia in associazione e dopo una settimana di trattamento. La dose di amitriptilina/nortriptilina deve essere adattata, se necessario.

Amfotericina B: La somministrazione concomitante di fluconazolo e amfotericina B in topi normali infetti e in topi immunosoppressi ha dimostrato i seguenti risultati: un lieve effetto antimicotico additivo nell'infezione sistemica da *C. albicans*, nessuna interazione nell'infezione intracranica da *Cryptococcus neoformans*, e un antagonismo dei due medicinali nell'infezione sistemica da *A. fumigatus*. Il significato clinico dei risultati ottenuti in questi studi non è noto.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anticoagulanti: Nelle esperienze successive alla commercializzazione, come per altri antimicotici azolici, sono stati segnalati eventi di sanguinamento (lividi, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, ematuria e melena), in associazione ad aumenti del tempo di protrombina nei pazienti trattati contemporaneamente con fluconazolo e warfarin. Durante il trattamento concomitante con fluconazolo e warfarin, il tempo di protrombina è stato prolungato fino a 2 volte, probabilmente a causa dell'inibizione del metabolismo di warfarin attraverso il CYP2C9. Nei pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti di tipo cumarinico o indanedione in concomitanza con fluconazolo, il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato. Potrebbe essere necessario l'adattamento della dose di anticoagulante.

Benzodiazepine (effetto rapido), come midazolam, triazolam: Dopo la somministrazione di midazolam per via orale, il fluconazolo ha determinato incrementi sostanziali delle concentrazioni di midazolam e effetti psicomotori. L'assunzione concomitante di fluconazolo 200 mg e midazolam 7,5 mg per via orale ha aumentato l'AUC e l'emivita di 3,7 volte e 2,2 volte, rispettivamente.
Fluconazolo 200 mg/die somministrato contemporaneamente a triazolam 0,25 mg per via orale ha aumentato l'AUC e l'emivita di triazolam di 4,4 volte e 2,3 volte, rispettivamente. Effetti potenziati e prolungati di triazolam sono stati osservati con il trattamento concomitante con fluconazolo. Nel caso in cui la terapia concomitante con benzodiazepine sia necessaria nei pazienti trattati con fluconazolo, è necessario considerare la riduzione della dose delle benzodiazepine, e i pazienti devono essere monitorati in modo appropriato.

Carbamazepina: Fluconazolo inibisce il metabolismo di carbamazepina ed è stato osservato un aumento del 30% di carbamazepina sierica. Esiste il rischio di sviluppo di tossicità di carbamazepina. Può essere necessario l'adattamento della dose di carbamazepina a seconda delle misurazioni/dell'effetto delle concentrazioni.

Calcio-antagonisti: Alcuni calcio-antagonisti (nifedipina, isradipina, amlodipina, verapamil e felodipina) sono metabolizzati dal CYP3A4. Fluconazolo può potenzialmente aumentare l'esposizione sistemica dei calcio-antagonisti. Si raccomanda il monitoraggio frequente degli eventi avversi.

Celecoxib: Durante il trattamento concomitante con fluconazolo (200 mg/die) e celecoxib (200 mg), la C_{max} e l'AUC del celecoxib è aumentata del 68% e del 134%, rispettivamente. Quando celecoxib è associato a fluconazolo, potrebbe essere necessario utilizzare metà della dose del celecoxib.

Ciclofosfamide: La terapia con l'associazione di ciclofosfamide e fluconazolo determina un aumento della bilirubina sierica e della creatinina sierica. L'associazione può essere utilizzata tenendo in maggiore considerazione il rischio dell'aumento della bilirubina e della creatinina nel siero.

Fentanil: È stato segnalato un caso fatale di intossicazione da fentanil dovuta a possibile interazione tra fentanil e fluconazolo. È stato inoltre dimostrato in volontari sani che

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

fluconazolo ha ritardato in modo significativo l'eliminazione di fentanil. La concentrazione elevata di fentanil può provocare la depressione respiratoria. I pazienti devono essere attentamente monitorati per il rischio potenziale di depressione respiratoria. Può essere necessario l'adattamento del dosaggio di fentanil.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi: Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta quando fluconazolo è somministrato contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati tramite il CYP3A4, come atorvastatina e simvastatina, oppure tramite il CYP2C9, come fluvastatina. Se la terapia concomitante è necessaria, il paziente deve essere tenuto in osservazione per i sintomi di miopatia e rabdomiolisi e la creatinina chinasi deve essere monitorata. La somministrazione degli inibitori della HMG-CoA reduttasi deve essere interrotta se si osserva un marcato aumento della creatinina chinasi, o in caso di diagnosi o di sospetto di miopatia/rabdomiolisi.

Immunosoppressori (come ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus):

Ciclosporina: Fluconazolo aumenta in modo significativo la concentrazione e l'AUC di ciclosporina. Durante il trattamento concomitante con fluconazolo 200 mg/die e ciclosporina (2,7 mg/kg/die) è stato osservato un aumento pari a 1,8 volte dell'AUC di ciclosporina. Questa associazione può essere utilizzata, riducendo la dose di ciclosporina in base alla concentrazione della ciclosporina stessa.

Everolimus: Anche se non è stato studiato *in vivo* o *in vitro*, fluconazolo può aumentare le concentrazioni sieriche di everolimus attraverso l'inibizione del CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazolo aumenta le concentrazioni plasmatiche di sirolimus, presumibilmente mediante l'inibizione del metabolismo di sirolimus attraverso il CYP3A4 e la glicoproteina-P. Questa associazione può essere utilizzata con l'adattamento della dose di sirolimus in base alle misurazioni dell'effetto/concentrazione.

Tacrolimus: Fluconazolo può aumentare le concentrazioni sieriche di tacrolimus somministrato per via orale fino a 5 volte a causa dell'inibizione del metabolismo di tacrolimus attraverso il CYP3A4 nell'intestino. Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici significativi quando tacrolimus è stato somministrato per via endovenosa. Maggiori livelli di tacrolimus sono stati associati a nefrotossicità. La dose di tacrolimus somministrato per via orale deve essere ridotta in base alla concentrazione del tacrolimus stesso.

Losartan: Fluconazolo inibisce il metabolismo di losartan rispetto al suo metabolita attivo (E-3174), che è responsabile della maggior parte dell'attività antagonista ai recettori dell'angiotensina II che si verifica durante il trattamento con losartan. La pressione sanguigna dei pazienti deve essere monitorata continuamente.

Metadone: Fluconazolo può potenziare la concentrazione sierica del metadone. Può essere necessario l'adattamento della dose di metadone.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): La C_{max} e l'AUC di flurbiprofene sono risultate aumentate del 23% e dell'81%, rispettivamente, quando è stato somministrato in associazione a fluconazolo rispetto alla somministrazione di flurbiprofene da solo. In modo analogo, la C_{max} e l'AUC dell'isomero farmacologicamente attivo [S-(+)-ibuprofene] sono risultate aumentate del 15% e dell'82%, rispettivamente, quando fluconazolo è stato somministrato in associazione a ibuprofene racemico (400 mg) rispetto alla somministrazione di ibuprofene racemico da solo.

Anche se non sono stati condotti studi specifici, fluconazolo può potenzialmente aumentare l'esposizione sistemica di altri FANS che sono metabolizzati dal CYP2C9 (ad es. naproxene, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Il monitoraggio frequente degli eventi avversi e della tossicità relativa ai FANS è consigliato. Può essere necessario l'adattamento della dose dei FANS.

Fenitoina: Fluconazolo inibisce il metabolismo epatico di fenitoina. La somministrazione ripetuta concomitante di 200 mg di fluconazolo e 250 mg di fenitoina per via endovenosa, ha determinato un aumento dell'AUC_{24} di fenitoina del 75% e della C_{min} del 128%. Con la somministrazione concomitante, è necessario il monitoraggio della concentrazione sierica di fenitoina per evitare la tossicità di fenitoina.

Prednisone: È stato segnalato il caso di un paziente con trapianto di fegato, trattato con prednisone, che ha sviluppato insufficienza acuta adrenocorticale, quando è stata interrotta una terapia di tre mesi con fluconazolo. L'interruzione di fluconazolo ha presumibilmente determinato un aumento dell'attività del CYP3A4, con conseguente aumento del metabolismo del prednisone. I pazienti che ricevono il trattamento a lungo termine con fluconazolo e prednisone devono essere attentamente monitorati per l'insufficienza adrenocorticale quando viene interrotta la somministrazione di fluconazolo.

Rifabutina: Fluconazolo aumenta le concentrazioni sieriche di rifabutina, con conseguente aumento dell'AUC di rifabutina fino all'80%. Sono stati riferiti casi di uveite nei pazienti ai quali sono stati somministrati fluconazolo e rifabutina contemporaneamente. Nella terapia in associazione, devono essere tenuti in considerazione i sintomi di tossicità di rifabutina.

Saquinavir: Fluconazolo aumenta l'AUC e la C_{max} di saquinavir approssimativamente del 50% e del 55% rispettivamente, a causa dell'inibizione del metabolismo epatico di saquinavir da parte del CYP3A4 e dell'inibizione della glicoproteina-P. L'interazione con saquinavir/ritonavir non è stata studiata e potrebbe essere più marcata. Può essere necessario l'adattamento della dose di saquinavir.

Sulfoniluree: Fluconazolo ha dimostrato di prolungare l'emivita sierica delle sulfoniluree somministrate contemporaneamente per via orale (ad es., clorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) in volontari sani. Il monitoraggio frequente della glicemia e l'appropriata riduzione della dose di sulfonilurea è raccomandato durante la somministrazione concomitante.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

Teofillina: In uno studio di interazione controllato verso placebo, la somministrazione di 200 mg di fluconazolo per 14 giorni ha determinato una riduzione del 18% della velocità di clearance plasmatica media di teofillina. I pazienti in terapia con una dose elevata di teofillina o che sono altrimenti a rischio elevato per la tossicità di teofillina devono essere attentamente controllati per i segni di tossicità di teofillina, mentre assumono fluconazolo. La terapia deve essere modificata se si sviluppano segni di tossicità.

Alcaloidi della Vinca: Anche se non sono stati condotti studi, fluconazolo può aumentare i livelli plasmatici degli alcaloidi della vinca (ad es. vincristina e vinblastina) e causare neurotossicità, che è possibilmente dovuta ad un effetto inibitore sul CYP3A4.

Vitamina A: In un caso segnalato in un paziente che ha ricevuto la terapia in associazione con acido tutto-trans retinoico (una forma acida della vitamina A) e fluconazolo, si sono sviluppati effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale sotto forma di *pseudotumor cerebri*, che sono scomparsi dopo l'interruzione del trattamento con fluconazolo. Questa associazione può essere utilizzata, ma è necessario tenere in considerazione l'incidenza degli effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale.

Voriconazolo: (inibitore del CYP2C9 e del CYP3A4): La somministrazione concomitante di voriconazolo orale (400 mg Q12h per 1 giorno, poi 200 mg Q12h per 2,5 giorni) e fluconazolo orale (400 mg al 1° Giorno, poi 200 mg Q24h per 4 giorni) a 8 soggetti sani di sesso maschile ha determinato un aumento della C_{max} e dell'AUC_T di voriconazolo di una media di 57% (90% CI: 20%, 107%) e 79% (90% CI: 40%, 128%), rispettivamente. Non sono state stabilite la dose e/o la frequenza ridotta di voriconazolo e fluconazolo che eliminerebbe questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio degli eventi avversi associati a voriconazolo, se voriconazolo è utilizzato in modo sequenziale dopo fluconazolo.

Zidovudina: Fluconazolo aumenta la C_{max} e l'AUC di zidovudina rispettivamente dell'84% e del 74%, a causa di una riduzione del 45% circa della clearance di zidovudina orale. L'emivita di zidovudina è stata analogamente prolungata del 128% circa, dopo la terapia in associazione con il fluconazolo. I pazienti che ricevono questa associazione devono essere monitorati a causa dello sviluppo di reazioni avverse correlate a zidovudina. Può essere considerata la riduzione della dose di zidovudina.

Azitromicina: Uno studio aperto, randomizzato, in crossover a tre vie, condotto su 18 soggetti sani, ha valutato l'effetto di una dose orale singola di 1200 mg di azitromicina sulla farmacocinetica di una singola dose orale di 800 mg di fluconazolo, oltre agli effetti di fluconazolo sulla farmacocinetica di azitromicina. Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche significative tra fluconazolo e zitromicina.

Contraccettivi orali: Sono stati condotti due studi di farmacocinetica con un contraccettivo orale combinato, utilizzando dosi multiple di fluconazolo. Non sono stati riscontrati effetti rilevanti nei livelli ormonali nello studio con 50 mg di fluconazolo, mentre alla dose di 200 mg/die, le AUC di etinilestradiolo e di levonorgestrel erano aumentate rispettivamente del 40% e del 24%. È perciò improbabile che l'uso di una dose

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

multipla di fluconazolo a queste dosi abbia un effetto sull'efficacia del contraccettivo orale combinato.

L'uso concomitante dei seguenti altri medicinali comporta delle precauzioni e degli aggiustamenti di dose

Idroclorotiazide: in uno studio d'interazione farmacocinetica, la co-somministrazione di dosi multiple di idroclorotiazide a volontari sani in trattamento con fluconazolo ha aumentato la concentrazione plasmatica del fluconazolo del 40 %. Un effetto di tale magnitudo non dovrebbe richiedere una modifica nel regime di dosaggio del fluconazolo in soggetti che ricevono diuretici in concomitanza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Sono stati riferiti casi di anomalie congenite multiple (inclusi brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, ricurvamento femorale e sinostosi radio-omerale) nei neonati le cui madri hanno ricevuto la terapia per almeno tre o più mesi con dosaggi elevati (400-800 mg/die) di fluconazolo per coccidioidomicosi. Il rapporto tra l'uso del fluconazolo e questi eventi non è chiaro.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Fluconazolo a dosi standard e in terapie a breve termine non deve essere utilizzato in gravidanza, salvo se chiaramente necessario.

Fluconazolo ad alti dosaggi e/o in regimi prolungati non deve essere utilizzato durante la gravidanza, eccetto per infezioni potenzialmente pericolose per la vita.

Allattamento
Fluconazolo passa nel latte materno per raggiungere concentrazioni inferiori a quelle plasmatiche. Dopo la somministrazione di una singola dose standard di 200 mg di fluconazolo o inferiore a questa, l'allattamento può essere continuato. L'allattamento al seno non è raccomandato dopo l'uso ripetuto o la somministrazione di dosaggi elevati di fluconazolo.

Fertilità
Fluconazolo non ha influito sulla fertilità dei ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di fluconazolo sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati che possono verificarsi capogiri o convulsioni (vedere paragrafo 4.8) mentre assumono fluconazolo e devono essere avvisati di non guidare o usare macchinari se si verifica uno qualsiasi di questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Sono state osservate e segnalate le seguenti reazioni avverse durante il trattamento con fluconazolo con le seguenti frequenze: molto comune (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1.000 a <1/100), raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000) e molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione sistemico-organica	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
Patologie del sistema emolinfopoetico		Anemia	Agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito	Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipokalemia
Disturbi psichiatrici		Sonnolenza, insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Convulsioni, parestesia, capogiri, alterazione del gusto	Tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	
Patologie cardiache			Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4), prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, vomito, diarrea, nausea	Stipsi, dispepsia, flatulenza, secchezza delle fauci	
Patologie epatobiliari	Aumento	Colestasi (vedere	Insufficienza epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione sistemico-organica	Comune	Non comune	Raro
	dell'alanina aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento dell'aspartato aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento della fosfatasi alcalina ematica (vedere paragrafo 4.4)	paragrafo 4.4), ittero (vedere paragrafo 4.4), aumento della bilirubina (vedere paragrafo 4.4)	(vedere paragrafo 4.4), necrosi epatocellulare (vedere paragrafo 4.4), epatite (vedere paragrafo 4.4), danno epatocellulare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash cutaneo (vedere paragrafo 4.4)	Eruzione da farmaco* (vedere paragrafo 4.4), orticaria (vedere paragrafo 4.4), prurito, aumento della sudorazione	Necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4), sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4), pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facciale, alopecia
Patologie del sistema muscolocheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, malessere, astenia, febbre	

*inclusa l'Eruzione fissa da farmaco

Popolazione pediatrica:

Il modello e l'incidenza delle reazioni avverse e dei risultati anomali di laboratorio riscontrati durante gli studi clinici pediatrici, ad esclusione dell'indicazione per la candidiasi genitale, sono paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti casi di sovradosaggio con fluconazolo e sono stati riferiti contemporaneamente allucinazioni e comportamento paranoico.

In caso di sovradosaggio, può essere adeguato il trattamento sintomatico (con misure di supporto e lavanda gastrica, se necessario).

Fluconazolo viene escreto in gran parte nelle urine; il volume di diuresi forzata aumenta probabilmente la velocità di eliminazione. Una seduta di emodialisi di tre ore riduce i livelli plasmatici del 50% circa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici. Codice ATC: J02AC01.

Meccanismo d'azione

Fluconazolo è un agente antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, uno stadio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere responsabile dell'attività antimicotica di fluconazolo. Fluconazolo si è dimostrato più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

Fluconazolo 50 mg/die, somministrato fino a 28 giorni, non ha dimostrato di alterare le concentrazioni plasmatiche del testosterone nei maschi o la concentrazione degli steroidi nelle femmine in età fertile. Le dosi di fluconazolo da 200 mg a 400 mg/die non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sui livelli di steroidi endogeni o sulla risposta alla stimolazione con ACTH nei volontari sani di sesso maschile. Gli studi sull'interazione con antipirina indicano che dosi singole o multiple di fluconazolo 50 mg non alterano il suo metabolismo.

Sensibilità *in vitro*

In vitro, fluconazolo manifesta attività antimicotica contro le specie di *Candida* clinicamente più comuni (incluse *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* mostra un'ampia gamma di sensibilità, mentre *C. krusei* è resistente a fluconazolo.
Fluconazolo mostra inoltre attività *in vitro* contro *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii,* oltre alle muffe endemiche *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Meccanismo(i) di resistenza
Le *Candida spp.* hanno sviluppato diversi meccanismi di resistenza agli antimicotici azolici. I ceppi micotici che hanno sviluppato uno o più di questi meccanismi di resistenza esibiscono notoriamente alte concentrazioni minime inibenti (MIC) al fluconazolo, che influisce negativamente sull'efficacia *in vivo* e a livello clinico.

Sono stati riferiti casi di superinfezione con la specie di *Candida* diversa dalla C. *albicans*, che sono spesso intrinsecamente non sensibili a fluconazolo (ad es. *Candida krusei*). Questi casi possono richiedere la terapia antimicotica alternativa.

Breakpoints (secondo EUCAST)
In base alle analisi dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD), della sensibilità *in vitro* e della risposta clinica, EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) ha determinato i *breakpoints* per fluconazolo per le specie da *Candida* (EUCAST *Fluconazole rational document (2007)-version 2*). Questi sono stati suddivisi in *breakpoints* non correlati alla specie, che sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC specie specifiche, ed i *breakpoints* correlati alle specie per quelle specie più frequentemente associate alle infezione umane. Questi breakpoint sono forniti nella tabella sottostante:

Antimicotico	*Breakpoints* correlati alla specie (S≤/R>)					*Breakpoints* non correlati alla specie[A] S≤/R>
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Fluconazolo	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensibile, R = Resistente
A = I *breakpoints* non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC specie specifiche. Sono usati soltanto per gli organismi che non hanno dei *breakpoints* specifici.
-- = Test di sensibilità non consigliato, perché la specie è un target scadente per la terapia con il medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

IE = Non esistono prove sufficienti per dimostrare che la specie in questione è un buon target per la terapia con il medicinale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di fluconazolo sono simili dopo la somministrazione sia per via endovenosa che per via orale.

Assorbimento

Dopo la somministrazione per via orale, fluconazolo viene bene assorbito, e i livelli plasmatici (e la biodisponibilità sistemica) sono superiori al 90% dei livelli raggiunti dopo la somministrazione per via endovenosa. L'assorbimento orale non viene influenzato dall'assunzione concomitante di cibo. I picchi delle concentrazioni plasmatiche a digiuno sono raggiunti dopo un periodo compreso tra 0,5 e 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose. Il 90% dei livelli *steady-state* è raggiunto entro il 4°-5° giorno con ripetute monosomministrazioni giornaliere. La somministrazione di una dose di carico (al 1° giorno) pari al doppio della dose giornaliera normale consente ai livelli plasmatici di raggiungere quasi il 90% dei livelli *steady-state* entro il 2° giorno.

Distribuzione

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

Fluconazolo raggiunge una buona penetrazione in tutti i fluidi organici studiati. I livelli di fluconazolo nella saliva e nell'escreato sono simili ai livelli plasmatici. Nei pazienti con meningite micotica, i livelli di fluconazolo nel liquido cerebrospinale sono circa l'80% dei corrispondenti livelli plasmatici.

L'alta concentrazione cutanea di fluconazolo, al di sopra delle concentrazioni sieriche viene raggiunta nello strato corneo, a livello dell'epidermide e del derma e delle ghiandole sudoripare. Fluconazolo si accumula nello strato corneo. Ad una dose di 50 mg/die, la concentrazione di fluconazolo dopo 12 giorni è risultata pari a 73 µg/g e 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento la concentrazione era ancora pari a 5,8 µg/g. Alla dose monosettimanale di 150 mg, la concentrazione di fluconazolo nello strato corneo al 7° Giorno era di 23,4 µg/g e 7 giorni dopo la seconda dose era ancora pari a 7,1 µg/g.

La concentrazione di fluconazolo nelle unghie dopo 4 mesi di somministrazione monosettimanale di 150 mg era pari a 4,05 µg/g nelle unghie sane e 1,8 µg/g nelle unghie malate e, fluconazolo era ancora misurabile nei campioni di unghie 6 mesi dopo la fine della terapia.

Biotrasformazione

Fluconazolo viene metabolizzato soltanto in misura minore. Di una dose radioattiva, soltanto l'11% viene escreto in forma modificata nell'urina. Fluconazolo è un inibitore

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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).

Agenzia Italiana del Farmaco

selettivo degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Fluconazolo è anche un inibitore dell'isoenzima CYP2C19.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica di fluconazolo è di circa 30 ore. La principale via di escrezione è quella renale, con circa l'80% della dose somministrata presente nell'urina come medicinale non modificato. L'eliminazione di fluconazolo è proporzionale alla clearance della creatinina. Non è presente evidenza di metaboliti circolanti.
La lunga emivita di eliminazione plasmatica costituisce la base della terapia a dosi singole per la candidiasi vaginale, in monosomministrazione giornaliera e settimanale per altre indicazioni.

Farmacocinetica nella compromissione renale

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

Farmacocinetica nei bambini

I dati farmacocinetici sono stati valutati in 113 pazienti pediatrici provenienti da 5 studi, 2 studi con singole dosi, due studi con dosi multiple e uno studio sui neonati prematuri. Non è stato possibile interpretare i dati di uno studio a causa delle modifiche nella formulazione nel corso dello studio. Erano disponibili ulteriori dati provenienti da uno studio di uso compassionevole.

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

L'esperienza con fluconazolo nei neonati è limitata agli studi di farmacocinetica nei neonati prematuri. Per 12 neonati pretermine di gestazione media di circa 28 settimane, l'età media alla prima dose era di 24 ore (range di 9-36 ore) e il peso corporeo medio era di 0,9 kg (range di 0,75-1,10 kg). Sette pazienti hanno completato il protocollo; è stato somministrato un massimo di cinque infusioni endovenose di 6 mg/kg di fluconazolo ogni 72 ore. Al 1° Giorno, l'emivita media era pari a 74 ore (range di 44-185), è poi diminuita col tempo ad una media di 53 ore (range di 30-131) al 7° Giorno e a 47 ore (range di 27-68) al 13° Giorno. L'area sotto la curva (microgram.h / ml) era di 271 (range di 173-385) al 1° Giorno ed è aumentata con una media di 490 (range di 292-734) al 7° Giorno e diminuita con una media di 360 (range di 167-566) al 13° Giorno. Il volume di distribuzione (ml/kg) è risultato pari a 1183 (range di 1070-1470) al 1° Giorno ed è

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

aumentato col tempo ad una media di 1184 (range di 510-2130) al 7° Giorno e 1328 (range di 1040-1680) al 13° Giorno.

Farmacocinetica negli anziani
Uno studio di farmacocinetica è stato condotto su 22 soggetti, di età a partire dai 65 anni, che hanno ricevuto una dose orale singola di 50 mg di fluconazolo. Dieci di questi pazienti ricevevano contemporaneamente dei diuretici. La C_{max} è risultata pari a 1,54 µg/ml ed è stata registrata 1,3 ore dopo la dose. L'AUC media era a 76,4 ± 20,3 µg.h/ml, e l'emivita terminale media era di 46,2 ore. Questi valori dei parametri farmacocinetici sono superiori ai valori analoghi riferiti per i giovani volontari sani di sesso maschile. La somministrazione concomitante di diuretici non ha modificato in modo significativo l'AUC o la C_{max}. Inoltre, la clearance della creatinina (74 ml/min), la percentuale di medicinale trovata immodificata nelle urine (0-24 ore, 22%) e le stime della clearance renale di fluconazolo (0,124 ml/min/kg) per gli anziani sono risultate in genere inferiori a quelle dei volontari più giovani. Pertanto, l'alterazione del comportamento di fluconazolo negli anziani sembra essere correlata alla ridotta funzionalità renale caratteristica di questo gruppo di pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti negli studi non clinici sono stati osservati soltanto alle esposizioni considerate sufficientemente oltre i livelli dell'esposizione umana, che indica scarsa rilevanza per l'impiego clinico.

Carcinogenesi
Fluconazolo non ha dimostrato evidenza di alcun potenziale cancerogeno nei topi e nei ratti trattati per via orale per 24 mesi a dosi di 2,5, 5, o 10 mg/kg/die (circa 27 volte la dose raccomandata nell'uomo). Nei ratti maschi trattati con 5 e 10 mg/kg/die è stata riscontrata un'incidenza maggiore degli adenomi epatocellulari.

Tossicità riproduttiva
Fluconazolo non ha influito sulla fertilità dei ratti maschi o femmine trattati per via orale con dosi giornaliere di 5, 10 o 20 mg/kg o con dosi parenterali di 5, 25 o 75 mg/kg.
Non si sono verificati effetti sul feto a 5 o 10 mg/kg; sono stati osservati aumenti delle varianti anatomiche fetali (costole soprannumerarie, dilatazione della pelvi renale) e ritardi dell'ossificazione a dosi pari o superiori a 25 e 50 mg/kg. A dosi comprese tra 80 mg/kg e 320 mg/kg l'embrioletalità nei ratti è risultata aumentata e le anomalie fetali comprendevano costole ondulate, palatoschisi e ossificazione cranio-facciale anormale. L'inizio del parto è risultato leggermente ritardato alla dose di 20 mg/kg per via orale e sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune ratte alle dosi di 20 mg/kg e di 40 mg/kg somministrate per via endovenosa. I disturbi del parto sono stati riflessi da un leggero aumento del numero dei cuccioli nati morti e una diminuzione della sopravvivenza neonatale a questi dosaggi. Questi effetti sul parto sono coerenti con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Un cambiamento ormonale di questo tipo non è stato osservato nelle donne trattate con fluconazolo (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Sodiolaurilsolfato
Magnesio stearato (E470b)
Silice anidra colloidale

Involucro della capsula:

50 mg:
Gelatina
Titanio diossido (E171)
Indaco carminio (E132)
Ferro ossido giallo (E172)

100 mg e 150 mg:
Gelatina
Titanio diossido (E171)
Blu Patentato V (E131)

200 mg:
Gelatina
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30℃. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fluconazolo è confezionato in un blister in PVC-alluminio.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Capsule da 50 mg e 200 mg
Dimensioni della confezione di 7, 14, 20, 28, 50 e 100 capsule rigide
Capsule da 100 mg
Dimensioni della confezione di 7, 10, 20, 28, 50, 60 e 100 capsule rigide
Capsule da 150 mg
Dimensioni della confezione di 1, 2, 4 6 e 10 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House,319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

Fluconazolo Accord 50 mg capsule rigide – confezione da 7 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916013
Fluconazolo Accord 50 mg capsule rigide – confezione da 14 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916025
Fluconazolo Accord 50 mg capsule rigide – confezione da 20 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916191
Fluconazolo Accord 50 mg capsule rigide – confezione da 28 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916165
Fluconazolo Accord 50 mg capsule rigide – confezione da 50 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916203
Fluconazolo Accord 50 mg capsule rigide – confezione da 100 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916215

Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide – confezione da 7 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916037
Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide – confezione da 10 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916049
Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide – confezione da 20 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916052
Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide – confezione da 28 capsule rigide – in blister PVC/AL AIC n. 040916064

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide – confezione da 50 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916076
Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide – confezione da 60 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916088
Fluconazolo Accord 100 mg capsule rigide – confezione da 100 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916090
Fluconazolo Accord 150 mg capsule rigide – confezione da 1 capsula rigida in blister PVC/AL – AIC n. 040916102
Fluconazolo Accord 150 mg capsule rigide – confezione da 2 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916114
Fluconazolo Accord 150 mg capsule rigide – confezione da 4 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916126
Fluconazolo Accord 150 mg capsule rigide – confezione da 6 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916138
Fluconazolo Accord 150 mg capsule rigide – confezione da 10 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916189
Fluconazolo Accord 200 mg capsule rigide – confezione da 7 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916140
Fluconazolo Accord 200 mg capsule rigide – confezione da 14 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916153
Fluconazolo Accord 200 mg capsule rigide – confezione da 20 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916227
Fluconazolo Accord 200 mg capsule rigide – confezione da 28 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916177
Fluconazolo Accord 200 mg capsule rigide – confezione da 50 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916239
Fluconazolo Accord 200 mg capsule rigide – confezione da 100 capsule rigide in blister PVC/AL – AIC n. 040916241

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).