

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exomax, 2 mg/ml. Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 2 mg di fluconazolo

50 ml di soluzione per infusione contengono 100 mg di fluconazolo

100 ml di soluzione per infusione contengono 200 mg di fluconazolo

200 ml di soluzione per infusione contengono 400 mg di fluconazolo

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml contiene 9 mg di cloruro di sodio (equivalente a 0,154 mmol di sodio)

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida ed incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Fluconazolo è indicato negli adulti per il trattamento di:

- Meningite criptococcica (vedere paragrafo 4.4).
- Coccidimicosi (vedere paragrafo 4.4).
- Candidiasi invasive.
- Candidosi della mucosa, incluse candidosi orofaringea, candidosi esofagea, candiduria e candidiasi muco cutanea cronica.
- Candidiasi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentale) se l'igiene dentale o il trattamento topico sono insufficienti.

Fluconazolo è indicato negli adulti per la profilassi di:

- Recidiva di meningite criptococcica in pazienti con alto rischio di ricaduta.
- Recidiva di candidiasi orofaringea o esofaringea in pazienti affetti da HIV ad alto rischio di presentare ricadute.
- Profilassi delle candidemie nei pazienti con neutropenia prolungata (es. pazienti con patologie ematologiche maligne sottoposti a chemioterapia o pazienti che ricevono trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1)).

Fluconazolo è indicato nei neonati a termine, lattanti, infanti, bambini ed adolescenti da 0 a 17 anni:

Fluconazolo è utilizzato nel trattamento delle candidiasi delle mucose (orofaringee ed esofagee), candidasi invasive, meningite criptococcica e nella profilassi delle candidiasi in pazienti immunocompromessi.

Fluconazolo può essere usato come terapia di mantenimento per prevenire recidive di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di ricadute (vedere paragrafo 4.4).

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

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

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere basata sulla natura e sulla gravità dell'infezione micotica. Il trattamento delle infezioni che richiedono dosaggi multipli deve proseguire finché i parametri clinici o altri esami di laboratorio non dimostrino che l'infezione micotica attiva sia scomparsa. Un periodo di trattamento inadeguato potrebbe portare alla recidiva dell'infezione attiva.

Adulti

<u>Indicazioni</u>		<u>Posologia</u>	<u>Durata del trattamento</u>
Criptococcosi	- Trattamento della meningite criptococcica	Dose di carico: 400 mg il giorno 1 Dose successiva: da 200 mg a 400 mg/die	Generalmente per almeno 6-8 settimane. Nelle infezioni che costituiscono rischio per la vita la dose può essere aumentata fino a 800 mg.
	- Terapia di mantenimento per prevenire le ricadute di meningite criptococcica nei pazienti ad alto rischio di recidiva.	200 mg/die	Indefinitamente alla dose giornaliera di 200 mg
Coccidioidomicosi		Da 200 mg a 400 mg	11 mesi fino a 24 mesi o più in base ai pazienti. 800 mg/die possono essere considerati per alcune infezioni e specialmente per le meningiti.
Candidiasi invasive		Dose di carico: 800 mg il giorno 1 Dose successiva: 400 mg/die	In genere, la durata della terapia raccomandata per la candidemia è di 2 settimane dopo i risultati della prima emocoltura negativa e la risoluzione dei segni e sintomi attribuibili alla candidemia.

Trattamento della Candidiasi delle mucose	- Candidiasi orofaringea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg il giorno 1 Dose successiva: da 100 mg a 200 mg/die	Da 7 a 21 giorni (fino a quando la candidiasi orofaringea non è in remissione). Nei pazienti con grave compromissione immunitaria si possono usare periodi più lunghi.
	- Candidiasi esofagea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg il giorno 1 Dose successiva: da 100 mg a 200 mg/die	Da 14 a 30 giorni (fino a quando la candidiasi esofagea non è in remissione). Nei pazienti con grave compromissione immunitaria si possono usare periodi più lunghi.
	- Candiduria	Da 200 mg a 400 mg/die	Da 7 a 21 giorni. Nei pazienti con grave compromissione immunitaria si possono usare periodi più lunghi.
	- Candidiasi atrofica cronica	50 mg/die	14 giorni.
	- Candidiasi mucocutanea cronica	Da 50 mg a 100 mg/die	Fino a 28 giorni. Periodi più lunghi in base sia alla gravità dell'infezione sia all'immunocompromissione o all'infezione di base.
Prevenzione delle recidive delle candidiasi delle mucose nei pazienti affetti da HIV che sono ad elevato rischio di recidiva	- Candidiasi orofaringea	Da 100 mg a 200 mg/die o 200 mg 3 volte a settimana	Periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione cronica.
	- Candidiasi esofagea	Da 100 mg a 200 mg/die o 200 mg 3 volte a settimana	Periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione cronica.
Profilassi delle infezioni da <i>Candida</i> in pazienti con neutropenia prolungata		Da 200 mg a 400 mg	Il trattamento deve iniziare diversi giorni prima della prevista comparsa di neutropenia e continuare per 7 giorni dopo la ripresa dalla neutropenia, dopo che la conta dei neutrofili sarà salita oltre 1000 cellule per mm ³ .

Popolazioni speciali

Anziani

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

Danno renale

Fluconazolo viene eliminato immodificato principalmente attraverso le urine. Non sono necessari adattamenti quando si effettua una terapia in unica dose. Quando invece si effettua una terapia con dosi ripetute di fluconazolo nei pazienti con danno renale (inclusa la popolazione pediatrica), dovrà essere somministrata una dose iniziale compresa tra 50 mg e 400 mg, sulla base della dose giornaliera raccomandata per l'indicazione. Dopo questa dose iniziale di carico, la dose giornaliera (a seconda dell'indicazione) dovrà essere modificata in base allo schema seguente:

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica non si deve superare la dose massima di 400 mg/die.

Come per le analoghe infezioni negli adulti, la durata del trattamento si basa sulla risposta clinica e micologica. Fluconazolo viene somministrato in dose singola giornaliera.

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

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

Indicazioni	Posologia	Raccomandazioni
- Candidiasi delle mucose	Dose iniziale: 6 mg/kg Dose successiva: 3 mg/kg/die	La dose iniziale può essere usata il primo giorno per raggiungere più rapidamente i livelli di steady-state.
- Candidiasi invasive - 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 della Candida nei pazienti immunocompromessi	Dose: da 3 a 12 mg/kg/die	In base all'entità e alla durata della neutropenia indotta (vedere posologia negli adulti).

Adolescenti (da 12 a 17 anni):

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

Neonati a termine (da 0 a 27 giorni):

L'escrezione di fluconazolo nei neonati avviene lentamente.

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

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

Modo di somministrazione

Fluconazolo può essere somministrato sia per via orale sia tramite infusione endovenosa, in base allo stato clinico del paziente. Nel passaggio dalla via endovenosa a quella orale, o *vice versa*, non è necessario modificare la dose giornaliera.

La velocità di infusione non deve essere superiore a 10 ml/min. Fluconazolo soluzione per infusione è formulato in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), ogni 200 mg (flacone da 100 ml) contengono 15 mmol di Na⁺ e Cl⁻. Poiché il prodotto è disponibile diluito in soluzione di cloruro di sodio, si deve tenere conto della percentuale di liquido somministrato per i pazienti che richiedono restrizione di sodio o di liquido.

Per le istruzioni sulla manipolazione del prodotto vedere paragrafo 6.6.

4.3-Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altri derivati azolici o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

La somministrazione concomitante di terfenadina è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con Fluconazolo a dosi multiple ≥ 400 mg/die, sulla base dei risultati di uno studio di interazione con dosi multiple.

La somministrazione concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati tramite il citocromo P450 (CYP) 3A4, come cisapride, astemizolo, pimozide, chinidina e eritromicina è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con fluconazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4-Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tinea capitis

Il fluconazolo è stato studiato per il trattamento della *tinea capitis* nei bambini. E' stato dimostrato che non è superiore alla griseofulvina e che il tasso generale di successo è stato inferiore al 20%.

Quindi il fluconazolo non deve essere usato per la *tinea capitis*.

Criptococcosi

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

Micosi endemiche profonde

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

Sistema renale

Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Sistema epatobiliare

Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica.

Il fluconazolo è stato associato a rari casi di grave tossicità epatica, talvolta fatali, soprattutto nei pazienti con gravi patologie di base. Nei casi di epatotossicità associata al fluconazolo non è stato possibile stabilire una relazione con la dose giornaliera utilizzata, la durata della terapia, il sesso o l'età del paziente. L'epatotossicità del fluconazolo si è generalmente rivelata reversibile alla sospensione del trattamento.

I pazienti che nel corso della terapia con fluconazolo evidenziano alterazioni della funzione epatica devono essere attentamente monitorati per la possibile insorgenza di danni epatici più gravi.

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

Sistema cardiovascolare

Alcuni azoli, incluso fluconazolo, sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma. Durante la fase successiva alla commercializzazione, nei pazienti che assumevano fluconazolo si sono verificati casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT e di *torsioni di punta*. Questi casi comprendevano pazienti gravemente malati con molteplici fattori di rischio confondenti, come malattie strutturali del cuore, anomalie elettrolitiche e farmaci concomitanti che possono aver contribuito alle anomalie del ritmo.

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

Alofantrina

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

Reazioni dermatologiche

In corso di terapia con fluconazolo si sono verificati rari episodi di reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. I pazienti con AIDS sono maggiormente soggetti a sviluppare reazioni cutanee gravi a molti medicinali. Qualora in un paziente in terapia con fluconazolo per infezioni micotiche superficiali si manifestasse rash cutaneo attribuibile al fluconazolo, il trattamento con questo medicinale dovrà essere interrotto. Se i pazienti con infezioni micotiche invasive/sistemiche sviluppano rash cutaneo, dovranno essere attentamente monitorati ed il trattamento con fluconazolo dovrà essere sospeso, qualora si manifestassero lesioni *bollose* o *eritema* multiforme.

Ipersensibilità

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

Citocromo P450

Il fluconazolo è un potente inibitore del citocromo CYP2C9 e inibisce moderatamente il citocromo CYP3A4. Il fluconazolo inibisce anche il citocromo CYP2C19. I pazienti trattati con fluconazolo in terapia concomitante con farmaci che hanno una stretta finestra terapeutica e sono metabolizzati attraverso il CYP2C9, il CYP2C19 e il CYP3A4, devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Terfenadina

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

Eccipienti

Questo farmaco contiene 0,154 mmol di sodio per ml. Da tenere in considerazione per i pazienti soggetti ad una dieta controllata di sodio.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso concomitante dei seguenti medicinali è controindicato:

Cisapride:

Sono stati riportati casi di eventi cardiaci tra cui *torsioni di punta* in pazienti sottoposti a somministrazione concomitante di fluconazolo e cisapride. Uno studio controllato ha riportato che una somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo una volta al giorno e 20 mg di cisapride quattro volte al giorno porta ad un aumento significativo dei livelli plasmatici di cisapride ed un prolungamento dell'intervallo QTc.

La somministrazione contemporanea di cisapride e fluconazolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Terfenadina:

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

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

Astemizolo:

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

Pimozide:

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

Chinidina:

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

Eritromicina:

L'uso concomitante di fluconazolo ed eritromicina potrebbe aumentare il rischio di cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, *torsioni di punta*) e quindi di morte cardiaca improvvisa. La somministrazione concomitante di fluconazolo e di eritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante dei seguenti medicinali non è raccomandato:

Alofantrina:

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

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

Effetti di altri medicinali sul fluconazolo

Rifampicina:

La somministrazione concomitante di fluconazolo e rifampicina ha comportato una riduzione del 25% dell'AUC ed una riduzione del 20% dell'emivita del fluconazolo. Pertanto, nei pazienti che assumono contemporaneamente rifampicina, un incremento della dose di fluconazolo deve essere preso in considerazione.

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

Effetti del fluconazolo su altri medicinali

Il fluconazolo è un potente inibitore dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) e un moderato inibitore dell'isoenzima CYP3A4. Il fluconazolo è anche un inibitore dell'isoenzima CYP2C19. Oltre alle interazioni osservate/documentate riportate qui di seguito, esiste il rischio di aumenti delle concentrazioni plasmatiche di altri composti metabolizzati dagli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 somministrati in associazione al fluconazolo. Bisogna quindi usare molta cautela nel prescrivere queste associazioni e monitorare attentamente i pazienti. L'effetto inibente del fluconazolo sull'enzima permane 4-5 giorni dopo l'interruzione del trattamento, a causa della lunga emivita del fluconazolo (vedere paragrafo 4.3).

Alfentanil:

Durante il trattamento concomitante con fluconazolo (400 mg) e alfentanil per via endovenosa (20 mg/kg) in volontari sani, l'AUC₁₀ dell'alfentanil è raddoppiata, probabilmente per l'inibizione del CYP3A4.

Potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico dell'alfentanil.

Amitriptilina, nortriptilina:

Il fluconazolo aumenta l'effetto dell'amitriptilina e della nortriptilina. La 5-nortriptilina e/o la S-amitriptilina possono essere misurate all'inizio della terapia concomitante e dopo una settimana di trattamento. Se necessario, il dosaggio dell'amitriptilina/nortriptilina deve essere aggiustato.

Amfotericina B:

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

Il significato clinico dei risultati ottenuti in questi studi non è noto.

Anticoagulanti:

Nell'esperienza post-marketing, come per altri antimicotici azolici, sono stati segnalati episodi di sanguinamento (contusioni, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, ematuria e melena) in associazione al prolungamento del tempo di protrombina in pazienti sottoposti a terapia concomitante

di fluconazolo e warfarin. Durante il trattamento concomitante con fluconazolo e warfarin, il tempo di

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

Benzodiazepine (effetto rapido), es. midazolam, triazolam:

A seguito della somministrazione concomitante di midazolam per via orale e di fluconazolo, sono stati registrati notevoli incrementi delle concentrazioni di midazolam e effetti psicomotori. L'assunzione concomitante di fluconazolo 200 mg e midazolam 7,5 mg per via orale ha aumentato l'AUC e l'emivita del midazolam di 3,7 e 2,2 volte rispettivamente. Il fluconazolo 200 mg/die somministrato in concomitanza con triazolam 0,25 mg per via orale ha aumentato l'AUC e l'emivita del triazolam di 4,4 e 2,3 volte rispettivamente. Durante il trattamento concomitante con fluconazolo, è stato osservato un potenziamento e un prolungamento degli effetti del triazolam. Nel caso in cui nei pazienti in trattamento con fluconazolo sia necessaria una terapia concomitante di benzodiazepine, si deve considerare una diminuzione della dose delle benzodiazepine e un adeguato monitoraggio del paziente.

Carbamazepina:

Il fluconazolo inibisce il metabolismo della carbamazepina ed è stato osservato un aumento del 30% dei livelli sierici di carbamazepina. Esiste il rischio che si sviluppi un effetto tossico della carbamazepina. Possono essere necessari aggiustamenti della dose della carbamazepina a seconda delle misurazioni e/o dell'effetto delle concentrazioni.

Calcio-antagonisti:

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

Celecoxib:

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

Ciclofosfamide:

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

Fentanil:

E' stato segnalato un caso fatale di intossicazione da fentanil dovuta a possibile interazione tra fentanil e fluconazolo. Inoltre, in volontari sani è risultato che il fluconazolo ha ritardato significativamente l'eliminazione del fentanil. Elevate concentrazioni di fentanil possono portare a depressione respiratoria. I pazienti devono essere monitorati attentamente per il rischio potenziale di depressione respiratoria. Possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio di fentanil.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi:

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumenta quando il fluconazolo è somministrato contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati tramite il CYP3A4, come atorvastatina e simvastatina, oppure tramite il CYP2C9, come la fluvastatina. Nel caso in cui la somministrazione concomitante sia necessaria, si deve tenere sotto controllo il paziente perchè potrebbero comparire sintomi di miopatia e rabdomiolisi, e si deve monitorare la creatinina chinasi. La somministrazione degli inibitori della HMG-CoA reduttasi deve essere interrotta se si riscontra un notevole aumento della creatinina chinasi oppure se vengono diagnosticate o sospettate miopatia o rabdomiolisi.

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

Ciclosporina:

Il fluconazolo aumenta significativamente la concentrazione e l'AUC della ciclosporina.

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

Everolimus:

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

Sirolimus:

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

Tacrolimus:

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

Losartan:

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

Metadone:

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

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS):

La C_{max} e l'AUC del flurbiprofen sono aumentate rispettivamente del 23% e dell'81% quando è stato somministrato in associazione al fluconazolo, rispetto alla somministrazione del flurbiprofen da solo. Analogamente, la C_{max} e l'AUC dell'isomero farmacologicamente attivo [S-(+)-ibuprofene] sono aumentate rispettivamente del 15% e dell'82%, quando il fluconazolo è stato somministrato in associazione all'ibuprofene racemico (400 mg) rispetto alla somministrazione dell'ibuprofene racemico da solo.

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

Fenitoina:

Il fluconazolo inibisce il metabolismo epatico della fenitoina. La somministrazione concomitante ripetuta di fluconazolo 200 mg e fenitoina 250 mg per via endovenosa ha causato un aumento del 75% dell'AUC₂₄ e del 128% della C_{min} della fenitoina. Nel caso di somministrazione concomitante, è necessario monitorare le concentrazioni sieriche della fenitoina per evitare tossicità della fenitoina.

Prednisone:

È stato segnalato il caso di un paziente trapiantato al fegato in trattamento con prednisone che ha sviluppato insufficienza adrenocorticale acuta, dopo interruzione di una terapia di tre mesi con il fluconazolo. L'interruzione del fluconazolo ha presumibilmente determinato un potenziamento

dell'attività del CYP3A4, che ha portato ad un aumento del metabolismo del prednisone. I pazienti in trattamento a lungo termine con fluconazolo e prednisone devono essere attentamente monitorati per la possibile comparsa di insufficienza adrenocorticale dopo interruzione del fluconazolo.

Rifabutina:

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

Saquinavir:

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

Sulfoniluree:

Il fluconazolo somministrato a volontari sani ha determinato un prolungamento dell'emivita sierica delle sulfoniluree somministrate contemporaneamente per via orale (clorpropamide, glibenclamide, glipizide e tolbutamide). Durante la somministrazione concomitante, si consiglia un frequente monitoraggio dei livelli ematici di glucosio e un'adeguata riduzione del dosaggio della sulfonilurea.

Teofillina:

Nel corso di uno studio di interazione controllato verso placebo, la somministrazione di 200 mg di fluconazolo per 14 giorni ha comportato una riduzione del 18% della clearance plasmatica media della teofillina. I pazienti in terapia con alte dosi di teofillina o che sono maggiormente a rischio per episodi di tossicità indotti dalla teofillina devono essere attentamente controllati per i segni di tossicità da teofillina quando assumono contemporaneamente il fluconazolo, e la terapia dovrà essere adeguatamente modificata qualora tali segni dovessero manifestarsi.

Alcaloidi della Vinca:

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

Vitamina A:

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

Voriconazolo (inibitore del CYP2C9 e CYP3A4):

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

Zidovudina:

Il fluconazolo aumenta la C_{max} e l'AUC della zidovudina rispettivamente dell'84% e del 74%, a causa di una riduzione di circa il 45% della clearance della zidovudina orale. Analogamente, l'emivita della zidovudina si è prolungata di circa il 128% a seguito di somministrazione concomitante con il fluconazolo. I pazienti sottoposti a questa terapia concomitante devono essere

monitorati per la possibile insorgenza di reazioni avverse correlate alla zidovudina. Si può inoltre considerare la possibilità di una riduzione delle dosi di zidovudina.

Azitromicina:

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

Contraccettivi orali:

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati ottenuti da diverse centinaia di donne in stato di gravidanza trattate con dosi standard (< 200 mg/die) di fluconazolo, somministrati come singola dose o a dosi ripetute nel corso del primo trimestre, non hanno dimostrato effetti indesiderati sul feto.

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

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il trattamento con fluconazolo in dosi standard e a breve termine non deve essere intrapreso in gravidanza, se non è strettamente necessario.

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

Allattamento

Il fluconazolo passa attraverso il latte materno e raggiunge concentrazioni più basse di quelle plasmatiche.

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

Fertilità

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

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

Exomax 2 mg/ml soluzione per infusione non altera la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Tuttavia, va tenuto conto che potrebbero verificarsi capogiri o attacchi epilettici.

4.8-Effetti indesiderati

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

Durante il trattamento con fluconazolo sono state osservate e segnalate le seguenti reazioni avverse, con le frequenze seguenti: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Agrunocitosi, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito,	Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia, sonnolenza	
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Attacchi epilettici, capogiri, alterazione del gusto, parestesia,	Tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	
Patologie cardiache			<i>Torsioni di punta</i> (vedere paragrafo 4.4), prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolori addominali, diarrea	Dispepsia, Flatulenza, stipsi, secchezza della bocca	
Patologie epatobiliari	Aumento dell'alanina aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento dell'aspartato aminotransferasi	Colestasi (vedere paragrafo 4.4), itterizia (vedere paragrafo 4.4), aumento della bilirubina (vedere paragrafo 4.4)	Danno epatocellulare (vedere paragrafo 4.4), insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4), epatite (vedere paragrafo 4.4), necrosi

	(vedere paragrafo 4.4), aumento della fosfatasi alcalina ematica (vedere paragrafo 4.4)		epatocellulare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash (vedere paragrafo 4.4)	Eruzione da farmaco (vedere paragrafo 4.4), orticaria (vedere paragrafo 4.4), prurito, aumento della sudorazione	Necrolisi epidermica tossica, (vedere paragrafo 4.4), Sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4), pustolosi esantematosa generalizzata acuta (vedere paragrafo 4.4), dermatite esfoliativa, angioedema, edema facciale, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, malessere, astenia, febbre.	

Popolazione pediatrica

La tipologia e l'incidenza delle reazioni avverse e delle alterazioni dei parametri di laboratorio riscontrati nel corso degli studi clinici pediatrici 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 reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9-Sovradosaggio

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

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

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

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

5-PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1-Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici.

Codice ATC: J02A CO1

Meccanismo di azione

Il fluconazolo è un antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina del fluconazolo. E' risultato evidente che il fluconazolo è più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

E' stato evidenziato che fluconazolo 50 mg/die somministrato fino a 28 giorni non altera la concentrazione plasmatica del testosterone nell'uomo, nè la concentrazione degli steroidi nella donna in età fertile. Fluconazolo somministrato a dosi da 200 a 400 mg al giorno non ha provocato nessun effetto clinicamente significativo sui livelli di steroidi endogeni o sulla risposta alla stimolazione con ACTH in volontari sani maschi.

Studi sull'interazione con l'antipirina dimostrano che fluconazolo 50 mg in dose singola o in dosi multiple non altera il suo metabolismo.

Sensibilità *in vitro*

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

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

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

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

Meccanismo/i di resistenza

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

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

Breakpoint (EUCAST)

Sulla base delle analisi dei dati di PK/PD, della sensibilità *in vitro* e della risposta clinica, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal

Susceptibility Testing) ha determinato i breakpoint per il fluconazolo per le specie da *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2).

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

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

S = Sensibile, R = Resistente

A = I breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie. Sono usati soltanto per gli organismi che non hanno dei breakpoint specifici.

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

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

5.2-Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento:

Somministrato per via orale, il fluconazolo è ben assorbito, con livelli plasmatici (e biodisponibilità sistemica) superiori al 90% dei livelli raggiunti dopo somministrazione per via endovenosa.

L'assorbimento non è modificato dalla contemporanea assunzione di cibo. I picchi di concentrazione plasmatica a digiuno si raggiungono dopo un periodo compreso tra i 30 e i 90 minuti dall'assunzione. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Il 90% del livello di *steady-state* si raggiunge dopo 4 o 5 giorni di ripetute monosomministrazioni giornaliere. La somministrazione di una dose di carico (il 1° giorno) pari al doppio della dose giornaliera normale consente ai livelli plasmatici di raggiungere quasi il 90% dei livelli *steady-state* già al 2° giorno.

Distribuzione

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

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

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

della terapia il livello del farmaco era ancora uguale a 5,8 µg/g. In seguito alla somministrazione di una dose settimanale da 150 mg la concentrazione di fluconazolo nello strato corneo al 7° giorno di terapia era di 23,4 µg/g e 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose i livelli erano ancora pari a 7,1 µg/g.

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

Biotrasformazione:

Il fluconazolo è metabolizzato soltanto in misura minore. Di una dose radioattiva, soltanto l'11% è escreto in forma modificata nelle urine. Il fluconazolo è un inibitore selettivo degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Il fluconazolo è anche un inibitore dell'isoenzima CYP2C19.

Escrezione:

L'emivita di eliminazione plasmatica del fluconazolo è di circa 30 ore. La via di eliminazione principale è quella renale: circa l'80% della dose somministrata si ritrova imm modificata nelle urine. La clearance del fluconazolo è proporzionale a quella della creatinina. Non c'è evidenza di metaboliti circolanti.

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

Farmacocinetica nel danno renale

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

Farmacocinetica nei bambini

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

Dopo somministrazione di fluconazolo a dosi pari a 2-8 mg/kg a bambini di età compresa tra 9 mesi e

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

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

Farmacocinetica negli anziani

E' stato condotto uno studio di farmacocinetica su 22 soggetti, di età pari o superiore a 65 anni, ai quali veniva somministrata una dose orale singola di 50 mg di fluconazolo. Dieci di questi soggetti ricevevano contemporaneamente dei diuretici. La Cmax di 1,54 µg/ml è stata registrata a 1,3 ore

dalla somministrazione. L'AUC media era di $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e l'emivita media era di 46,2 ore. Questi valori dei parametri farmacocinetici sono più alti degli analoghi valori riportati per i giovani volontari sani di sesso maschile. La somministrazione concomitante di diuretici non ha alterato in modo significativo l'AUC o la Cmax. Inoltre, la clearance della creatinina (74 ml/min), la percentuale di farmaco trovata immutata nelle urine (0-24 ore, 22%) e le stime della clearance renale del fluconazolo (0,124 ml/min/kg) per gli anziani sono risultate generalmente più basse di quelle dei volontari più giovani.

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

5.3-Dati preclinici di sicurezza

Negli studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate ben oltre i livelli dell'esposizione massima nell'uomo, il che indica scarsa rilevanza per l'impiego clinico.

Carcinogenesi

Il fluconazolo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno nei topi e nei ratti trattati oralmente per 24 mesi a dosi di 2,5, 5 o 10 mg/kg/die (circa 2-7 volte la dose raccomandata nell'uomo). Nei ratti

maschi trattati con 5 e 10 mg/kg/die è stato riscontrato un aumento dell'incidenza degli adenomi epatocellulari.

Tossicità della riproduzione

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

Non si sono verificati effetti sul feto a dosi di 5 o 10 mg/kg; a dosi pari o superiori a 25 e 50 mg/kg sono stati osservati aumenti delle varianti anatomiche fetali (costole soprannumerarie, dilatazione della pelvi renale) e ritardi dell'ossificazione. A dosi che andavano da 80 mg/kg a 320 mg/kg c'è stato un aumento dell'embriofetale nei ratti, e le anomalie fetali comprendevano costole ondulate, palatoschisi e anomalie dell'ossificazione cranio-facciali.

L'inizio del parto è stato leggermente ritardato con dosi di 20 mg/kg per via orale e sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune ratte gravide a 20 mg/kg e a 40 mg/kg per via endovenosa. Ai disturbi del parto ha fatto seguito un leggero aumento del numero dei nati morti e una diminuzione della sopravvivenza neonatale a questi dosaggi. Gli effetti sul parto dei ratti sono in linea con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Nelle donne sottoposte a terapia con fluconazolo non si è verificato un tale disturbo ormonale (vedere paragrafo 5.1).

6-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2-Incompatibilità

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

6.3-Periodo di validità

Flacone 3 anni

Sacca: 2 anni

Dopo la prima apertura

Contenitore monodose. Usare immediatamente dopo la prima apertura.

Dopo la diluizione:

Si raccomanda che Exomax venga infuso separatamente.

La stabilità chimico-fisica con i liquidi per infusione è stata dimostrata per 30 ore a 25°C (vedere paragrafo 6.6). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, le condizioni ed i tempi di conservazione in uso e prima dell'uso

sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori alle 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare sopra i 30°C

Non refrigerare o congelare.

Conservare la sacca non PVC nell'involucro esterno per proteggerla dalla luce.

Non conservare sopra i 30°C

Non refrigerare o congelare.

Conservare le bottiglie nel cartone esterno per proteggerle dalla luce.

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

6.5-Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni:

flacone 1x50ml

flacone 1x100ml

flacone 1x200ml

Sacca non PVC di PPP(polipropilene) 9 INFU, posta all'interno di un contenitore di alluminio

Confezioni:

1 sacca da 50 ml, 1 sacca da 100 ml ed 1 sacca da 200ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sacche monouso. La soluzione inutilizzata deve essere adeguatamente smaltita, in accordo con le necessità locali.

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

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

- a. Glucosio al 20% quando disponibile
- b. Soluzione di Ringer quando disponibile
- c. Soluzione di Hartmann quando disponibile
- d. Potassio cloruro in glucosio quando disponibile
- e. Sodio carbonato al 4,2% quando disponibile
- f. Sodio cloruro allo 0,9% (soluzione salina isotonica) quando disponibile

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

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

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

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clarix Lifesciences (UK) Limited

Crewe Hall, Crewe, Cheshire

CW1 6UL – Regno Unito

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

2 mg/ml soluzione per infusione - 1 flacone in vetro da 50 ml AIC n. 038441010

2 mg/ml soluzione per infusione - 1 flacone in vetro da 100 ml AIC n. 038441022
2 mg/ml soluzione per infusione - 1 flacone in vetro da 200 ml AIC n. 038441034
2 mg/ml soluzione per infusione - 1 sacca non PVC da 50 ml AIC n. 038441046
2 mg/ml soluzione per infusione - 1 sacca non PVC da 100 ml AIC n. 038441059
2 mg/ml soluzione per infusione - 1 sacca non PVC da 200 ml AIC n. 038441073

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 dicembre 2008

10-DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2011

Agenzia Italiana del Farmaco