RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEDIM 100 mg capsule rigide
TEDIM 150 mg capsule rigide
TEDIM 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene fluconazolo 100 mg.
Ogni capsula rigida contiene fluconazolo 150 mg.
Ogni capsula rigida contiene fluconazolo 200 mg.

Eccipienti con effetti noti: *lattosio*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

TEDIM è indicato negli adulti per il trattamento di:

- Meningite criptococcica (vedere paragrafo 4.4).
- Coccidioidomicosi (vedere paragrafo 4.4).
- Candidiasi invasiva.
- Candidiasi delle mucose, incluse candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candiduria e candidiasi mucocutanea cronica.
- Candidiasi orale atrofica cronica (stomatite da protesi dentale), nel caso in cui igiene dentale e trattamento topico siano insufficienti.
- Candidiasi vaginale, acuta o ricorrente, quando la terapia locale non è appropriata.
- Balanite da *Candida*, quando la terapia locale non è appropriata.
- Dermatomicosi, incluse *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris, tinea versicolor* e infezioni cutanee da C*andida*, quando sia indicata la terapia sistemica.
- *Tinea unguinium* (onicomicosi), quando altri trattamenti non siano considerati appropriati.

TEDIM è indicato negli adulti per la profilassi di:

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

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

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

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 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

Indicazioni		**Posologia**	**Durata del trattamento**
Criptococcosi	- Trattamento della meningite criptococcica	Dose di carico: 400 mg il giorno 1 Dose successiva: da 200 mg a 400 mg/die	Generalmente da 6 a 8 settimane. Nelle infezioni che costituiscono rischio per la vita la dose giornaliera 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022

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).

Trattamento della candidiasi delle mucose	- Candidiasi orofaringea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg il giorno 1 Dose successiva: da 100 mg to 200 mg/die	Da 7 a 21 giorni (fino a quando la candidasi 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 candidasi 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.
Candidiasi genitale	- Candidasi vaginale acuta - Balanite da *Candida*	150 mg	Dose singola
	- Trattamento e profilassi delle ricadute della candidiasi vaginale (4 o più episodi all'anno)	150 mg ogni terzo giorno per un totale di 3 dosi (giorno 1, 4, e 7) seguiti da una dose di mantenimento di 150 mg una volta a settimana	Dose di mantenimento: 6 mesi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022

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).

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica non bisogna superara la dose massima di 400 mg/die.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022

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).

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

Per i pazienti pediatrici con funzionalità renale compromessa, vedere il dosaggio al paragrafo "*Compromissione 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):

Indicazione	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.

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

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

Età	Posologia	Raccomandazioni
Neonati a termine (da 0 a 14 giorni)	La stessa dose mg/kg prevista per lattanti, infanti e bambini deve essere somministrata ogni 72 ore	Non deve essere superata la dose massima di 12 mg/kg ogni 72 ore
Neonati a termine (da 15 a 27 giorni)	La stessa dose mg/kg prevista per lattanti, 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
Il fluconazolo può essere somministrato sia per via orale sia tramite infusione endovenosa,in base allo stato clinico del paziente.
Nel passare dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale, o viceversa, non è necessario modificare il dosaggio giornaliero.

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

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

Ipersensibilità al principio attivo, ai composti azolici correlati o ad 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 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 ed eritromicina, è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con fluconazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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
TEDIM deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

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

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

I pazienti che nel corso della terapia con fluconazolo evidenziano alterazioni della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati per la possibile insorgenza di danni epatici più gravi.
I pazienti devono essere informati dei sintomi indicativi di effetti epatici gravi (astenia significativa, anoressia, nausea persistente, vomito e itterizia). Il trattamento con fluconazolo deve essere interrotto immediatamente e il paziente deve consultare il medico.

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.

TEDIM 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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

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 inibisce potentemente il citocromo CYP2C9 e inibisce moderatamente il citocromo CYP3A4. Il fluconazolo inibisce anche il citocromo CYP2C19. I pazienti trattati con TEDIM 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).

Insufficienza surrenalica
Il ketoconazolo è noto causare insufficienza surrenalica, e questo potrebbe essere osservato, anche se raramente,con fluconazolo.

L'insufficienza surrenalica relativa all'uso concomitante con Prednisone è descritta al paragrafo 4.5 L'effetto del fluconazolo su altri medicinali.

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

Reazioni dermatologiche
Sono stati segnalati casi di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Candidiasi:
Gli studi hanno mostrato un aumento della prevalenza di infezioni da specie di Candida diverse da C. albicans, le quali spesso sono intrinsecamente resistenti (ad es., C. krusei e C. auris) o mostrano una sensibilità ridotta a fluconazolo (C. glabrata). Tali infezioni potrebbero richiedere una terapia antifungina alternativa secondaria al fallimento del trattamento. Pertanto, si raccomanda ai medici prescrittori di tenere in considerazione la prevalenza della resistenza a fluconazolo in diverse specie di Candida.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
L'uso concomitante dei seguenti medicinali è controindicato:

Cisapride: in pazienti sottoposti a somministrazione concomitante di fluconazolo e cisapride sono stati riportati casi di eventi cardiaci tra cui torsioni di punta. Uno studio controllato ha riportato che una somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo una volta al giorno e 20 mg di cisapride quattro volte al giorno porta ad un aumento significativo dei livelli plasmatici di cisapride ed un prolungamento dell'intervallo QTc. La somministrazione contemporanea di cisapride e fluconazolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

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 cardiotossicità (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 cardiotossicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta) e quindi di morte cardiaca improvvisa. L'uso di questi due farmaci in associazione deve pertanto essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

Amiodarone: l'uso concomitante del fluconazolo con amiodarone può incrementare l'intervallo QT. Pertanto, bisogna prestare attenzione quando entramvi i farmaci sono assunti, in particolare con alte dosi di fluconazolo (800mg).

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

Effetti di altri medicinali sul fluconazolo
Rifampicina: la somministrazione concomitante di fluconazolo e rifampicina ha comportato una riduzione del 25% dell'AUC ed una riduzione del 20% dell'emivita del fluconazolo. Pertanto, nei pazienti che assumono contemporaneamente rifampicina, un incremento del dosaggio di fluconazolo deve essere preso in considerazione.

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

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 μg/kg) in volontari sani, l'AUC_{10} 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 protombina si è prolungato fino a raddoppiare, probabilmente a causa dell'inibizione del metabolismo del warfarin attraverso il CYP2C9. Nei

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici o indanedione in concomitanza con fluconazolo, il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato. Potrebbe anche essere necessario un aggiustamento posologico dell'anticoaugulante.

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

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

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

Celecoxib: durante il trattamento concomitante con fluconazolo (200 mg/die) e celecoxib (200 mg), la C_{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, purché si tenga conto del rischio risultante dagli aumenti dei livelli sierici di bilirubina e creatinina.

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

Inibitori della HMG-CoA reduttasi: il rischio di miopatia e 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 perché 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 rabdiomiolisi.

Idroclorotiazide: durante gli studi di interazione farmacocinetica, la sommnstrazione concomitante di dosi multiple di idroclorotiazide su volontari sani che assumono fluconazolo ha incrementato la concentrazione plasmatica del fluconazolo del 40 %. Un'effetto di questa portata non deve indurre necessariamente ad un cambiamento del regime di somministrazione in quei soggetti che assumono contemporaneamente dei diuretici.

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022

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).

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

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

Metadone: il fluconazolo può potenziare le concentrazioni sieriche del metadone. Potrebbe risultare necessario un aggiustamento posologico del metadone.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): la C_{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'AUC_{24} 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 al dosaggio del saquinavir.

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

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

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

Vitamina A: in un caso segnalato su un paziente in terapia concomitante con acido tutto trans-retinoico (una forma acida della vitamina A) e fluconazolo, si sono sviluppati effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale sotto forma di *pseudotumor cerebri*, che è scomparso dopo l'interruzione del trattamento con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022

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).

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: (inibitori 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'AUCτ del voriconazolo di una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) e del79% (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. Analogamente, l'emivita della zidovudina si è prolungata di circa il 128% a seguito di somministrazione concomitante con il fluconazolo. I pazienti sottoposti a questa terapia concomitante devono essere monitorati per la possibile insorgenza di reazioni avverse correlate alla zidovudina. Si può inoltre considerare la possibilità di una riduzione delle dosi di zidovudina.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Uno studio osservazionale ha indicato un rischio aumentato di aborto spontaneo nelle donne trattate con fluconazolo durante il primo trimestre.
Sono state riportate anomalie congenite multiple (che includono brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante,osteocampsia femorale e sinostosi radio-omerale) in neonati le cui madri sono state trattate per almeno tre mesi o più con dosi elevate (400-800 mg al giorno) di fluconazolo per coccidioidomicosi. La relazione tra l'uso di fluconazolo e questi eventi non è chiara.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati relativi a diverse migliaia di donne in gravidanza trattate con una dose cumulativa ≤150 mg di fluconazolo, somministrato nel primo trimestre, non mostrano alcun aumento del rischio complessivo di malformazioni del feto. In un ampio studio osservazionale di coorte, l'esposizione nel primo trimestre a fluconazolo orale era associata a un piccolo incremento del rischio di malformazioni muscoloscheletriche, corrispondente a circa 1 caso in più su 1000 donne trattate con dosi cumulative ≤450 mg rispetto a donne trattate con azoli topici e a circa 4 casi in più su 1000 donne trattate con dosi cumulative superiori a 450 mg. Il rischio relativo aggiustato era pari a 1,29 (IC al 95%: da 1,05 a 1,58) per 150 mg di fluconazolo orale e 1,98 (IC al 95%: da 1,23 a 3,17) per dosi superiori a 450 mg di fluconazolo.

Il fluconazolo a dosaggi standard e in trattamenti a breve termine non deve essere utilizzato in gravidanza se non strettamente necessario.

Fluconazolo a dosaggi elevati e/o per periodi di trattamento prolungati non deve essere utilizzato durantela gravidanza tranne che per le infezioni potenzialmente letali

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia		Agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito		Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Sonnolenza, insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Convulsioni, parestesia, capogiri, alterazione del gusto		Tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie cardiache				Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4), prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, vomito, diarrea, nausea	Stipsi, dispepsia, flatulenza, secchezza delle fauci		
Patologie epatobiliari	Aumento dell'alanina aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento dell'aspartato aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento della fosfatasi alcalina ematica (vedere paragrafo 4.4)	Colestasi (vedere paragrafo4.4), ittero (vedere paragrafo 4.4), aumento della bilirubina (vedere paragrafo 4.4)		Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4), necrosi epatocellulare (vedere paragrafo 4.4), epatite (vedere paragrafo 4.4), danno epatocellulare (vedere paragrafo 4.4)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash (vedere paragrafo 4.4)	Eruzione da farmaci* (vedere paragrafo 4.4), orticaria (vedere paragrafo 4.4), prurito, aumento della sudorazione	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022

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).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Fatica, malessere, astenia, febbre	

* inclusa eruzione fissa da farmaci

E' stata segnalata una reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) correlata al trattamento con fluconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica:
La tipologia e l'incidenza delle reazioni avverse e delle alterazioni dei parametri di laboratorio riscontrati nel corso degli studi clinici pediatrici, ad esclusione dell'indicazione per la candidiasi genitale, sono paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio
Sono stati riportati casi di sovradosaggio con fluconazolo e contemporaneamente sono state segnalate allucinazioni e comportamento paranoico
In caso di accidentale sovradosaggio, si può rendere necessario un trattamento sintomatico (con un'adeguata terapia di supporto ed eventualmente lavanda gastrica).
Il fluconazolo viene escreto in massima parte attraverso le urine; una diuresi forzata aumenta probabilmente la percentuale di eliminazione. Una seduta di emodialisi di 3 ore diminuisce i livelli plasmatici di circa il 50%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Classificazione ATC
Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici – codice ATC: J02AC01.
Meccanismo d'azione
Il fluconazolo è un antimicotico triazolico.Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino.
L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina del fluconazolo.
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, né 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* una sensibilità ridotta a fluconazolo mentre C. krusei e C. auris sono resistenti a fluconazolo.
Il fluconazolo mostra inoltre attività *in vitro* verso *Criptococcus neoformans* e *Criptococcus gattii* , *ed 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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

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

Meccanismo/i di resistenza
Le specie di *Candida* 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, con 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 hanno una sensibilità intrinsecamente ridotta (*C.Glabrata*) o sono resistenti al fluconazolo (*ad es., Candida Krusei*) Tali infezioni potrebbero richedere una terapia antifungina alternativa.

Breakpoints (EUCAST)
Sulla base delle analisi dei dati di PK/PD, della sensibilità *in vitro* e della risposta clinica, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ha determinato i breakpoints per il fluconazolo per le specie da *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2).
Questi sono stati suddivisi in breakpoints non correlati alla specie, che sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie, e i breakpoints correlati alle specie, per le specie più frequentemente associate alle infezioni nell'uomo. I breakpoints sono illustrati nella tabella sottostante:

Antimicotico	**Breakpoints correlati alla specie (S</R>)**					**Breakpoints non correlati alla specie[A] S</R>**
	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 dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle singole specie. Sono usati soltanto per gli organismi che non hanno dei breakpoints specifici.
-- = Test di sensibilità non raccomandato poiché la terapia con il medicinale non è la più adatta a questa specie.
IE = Non ci sono prove sufficienti che la terapia con il medicinale sia adatta a questa specie.

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

Assorbimento
Somministrato per via orale, il fluconazolo è ben assorbito, con livelli plasmatici (e biodisponibilità sistemica) superiori al 90% dei livelli raggiunti dopo somministrazione per via endovenosa. L'assorbimento orale non è modificato dalla contemporanea assunzione di cibo. I picchi di concentrazione plasmatica a digiuno si raggiungono dopo un periodo compreso tra i 30 e i 90 minuti dall'assunzione. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.
Il 90% del livello di *steady-state* si raggiunge dopo 4 o 5 giorni di ripetute monosomministrazioni giornaliere.
La somministrazione di una dose di carico (il 1° giorno) pari al doppio della dose giornaliera normale consente ai livelli plasmatici di raggiungere quasi il 90% dei livelli *steady-state* già al 2° giorno.

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

Il fluconazolo ha una buona penetrazione in tutti i liquidi organici studiati. I livelli di fluconazolo nella saliva e nell'escreato sono simili ai livelli plasmatici. Nei pazienti con meningite micotica i livelli di fluconazolo nel liquido cerebrospinale sono circa l'80% dei corrispondenti livelli plasmatici.
Elevate concentrazioni cutanee di fluconazolo, al di sopra delle concentrazioni sieriche, vengono raggiunte nello strato corneo, a livello dell'epidermide e del derma e delle ghiandole sudoripare. Il fluconazolo si accumula nello strato corneo; in seguito all'impiego di una dose da 50 mg/die per 12 giorni è stata rilevata una concentrazione di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

fluconazolo pari 73 mcg/g e 7 giorni dopo l'interruzione della terapia il livello del farmaco era ancora uguale a 5,8 mcg/g.
In seguito alla somministrazione di una dose settimanale da 150 mg la concentrazione di fluconazolo nello strato corneo al 7° giorno di terapia era di 23,4 mcg/g e 7 giorni dopo la somministrazione della 2a dose i livelli erano ancora pari a 7,1 mcg/g.
Dopo 4 mesi di monosomministrazioni settimanali di fluconazolo 150 mg, la concentrazione di fluconazolo era pari a 4,05 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 isoenzini CYP2C9 e CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Il fluconaozlo 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 immodificata nelle urine. La clearance di fluconazolo è proporzionale a quella della creatinina. Non c'è evidenza di metaboliti circolanti.

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

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

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

Dopo somministrazione di fluconazolo a dosi pari a 2-8 mg/kg a bambini di età compresa tra 9 mesi e 15 anni, è stata osservata una AUC di circa 38 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 di 74 ore (range 44-185), per poi dimimuire, il settimo giorno, a un valore medio di 53 ore (intervallo di 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 mcg·h/ml (range di 173-385), per poi aumentare, il settimo giorno, fino a un valore medio di 490 mcg·h/ml (range di 292-734) e diminuire invece, il tredicesimo giorno, al valore medio di 360 mcg·h/ml (range 167-566). Il primo giorno il volume di distribuzione (ml/kg) era di 1183 ml/kg (range di 1070-1470), per aumentare poi nel tempo fino ad un valore medio di 1184 ml/kg (range 510-2130) il settimo giorno e 1328 ml/kg (range 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 è stata somministrata una dose orale singola di 50 mg di fluconazolo. Dieci di questi soggetti ricevevano contemporaneamente dei diuretici. La C_{max}, di 1,54 mcg/ml, è stata registrata dopo 1,3 ore dalla somministrazione. L'AUC media era di 76,4 ± 20,3 mcg·h/ml e l'emivita media era di 46,2 ore. Questi valori dei parametri farmacocinetici sono più alti degli analoghi valori riportati per i giovani volontari sani di sesso maschile. La somministrazione concomitante di diuretici non ha alterato in modo significativo l'AUC o la C_{max}. Inoltre, la clearance della creatinina (74 ml/min), la percentuale di farmaco recuperata immodificata nelle urine (0-24 ore, 22%) e le stime della clearance renale del fluconazolo (0,124 ml/min/kg) per gli anziani sono risultate generalmente più basse di quelle dei volontari più giovani.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizione considerate ben oltre i livelli dell'esposizione massima nell'uomo, indice di 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.

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

Non si sono verificati effetti sul feto a dosi di 5 o 10 mg/kg; a dosi pari o superiori a 25 e 50 mg/kg sono stati osservati aumenti delle varianti anatomiche fetali (costole soprannumerarie, dilatazione della pelvi renale) e ritardi dell'ossificazione. A dosi che andavano da 80 mg/kg a 320 mg/kg c'è stato un aumento dell'embrioletalità nei ratti, e le anomalie fetali comprendevano costole ondulate, palatoschisi e anomalie dell'ossificazione cranio-facciale.
L'inizio del parto è stato leggermente ritardato con dosi di 20 mg/kg per via orale e sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune ratte gravide a 20 mg/kg e a 40 mg/kg per via endovenosa.
Ai disturbi del parto ha fatto seguito un leggero aumento del numero dei nati morti e una diminuzione della sopravvivenza neonatale a questi dosaggi. Gli effetti sul parto dei ratti sono in linea con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Nelle donne sottoposte a terapia con fluconazolo non si è verificato un tale disturbo ormonale (vedi paragrafo 5.1).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti: lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, silice colloidale anidra, sodio laurilsolfato.
Capsula: gelatina, titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172) (solo nelle capsule da 100 mg).

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione
TEDIM 100 mg capsule: blister PVC/Al contenente 10 capsule
TEDIM 150 mg capsule: blister PVC/Al contenente 2 capsule
TEDIM 200 mg capsule: blister PVC/Al contenente 7 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DYMALIFE PHARMACEUTICAL Srl – Via Bagnulo, 95 – 80063 Piano di Sorrento NA

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
TEDIM 100 mg capsule rigide: A.I.C. n° 037901016
TEDIM 150 mg capsule rigide: A.I.C. n° 037901028
TEDIM 200 mg capsule rigide: A.I.C. n° 037901030

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
25 Marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022
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).

Settembre 2017

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/04/2022

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).