

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Fluconazolo Zentiva 50 mg capsule rigide**  
**Fluconazolo Zentiva 100 mg capsule rigide**  
**Fluconazolo Zentiva 150 mg capsule rigide**  
**Fluconazolo Zentiva 200 mg capsule rigide**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fluconazolo Zentiva 50 mg: ogni capsula rigida contiene 50 mg di fluconazolo.  
Fluconazolo Zentiva 100 mg: ogni capsula rigida contiene 100 mg di fluconazolo.  
Fluconazolo Zentiva 150 mg: ogni capsula rigida contiene 150 mg di fluconazolo.  
Fluconazolo Zentiva 200 mg: ogni capsula rigida contiene 200 mg di fluconazolo.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato.

Fluconazolo Zentiva 50 mg: ogni capsula rigida contiene 49,71 mg di lattosio monoidrato e un massimo di 0,01 mg di sodio.

Fluconazolo Zentiva 100 mg: ogni capsula rigida contiene 99,41 mg di lattosio monoidrato e un massimo di 0,02 mg di sodio.

Fluconazolo Zentiva 150 mg: ogni capsula rigida contiene 149,12 mg di lattosio monoidrato e un massimo di 0,03 mg di sodio.

Fluconazolo Zentiva 200 mg: ogni capsula rigida contiene 198,83 mg di lattosio monoidrato e un massimo di 0,04 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Fluconazolo Zentiva 50 mg è in capsule rigide di colore bianco che riportano il marchio "50".

Fluconazolo Zentiva 100 mg è in capsule rigide di colore bianco che riportano il marchio "100".

Fluconazolo Zentiva 150 mg è in capsule rigide di colore bianco che riportano il marchio "150".

Fluconazolo Zentiva 200 mg è in capsule rigide di colore bianco che riportano il marchio "200".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

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

Fluconazolo Zentiva è indicato negli adulti per il trattamento di:

- Meningite criptococcica (vedere paragrafo 4.4).
- Coccidioomicosi (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 sia indicata la terapia sistemica.
- Dermatomicosi, incluse *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* e infezioni cutanee da *Candida*, quando sia indicata la terapia sistemica.
- *Tinea unguinum* (onicomicosi), quando altri trattamenti non siano considerati appropriati.

Fluconazolo Zentiva è indicato negli adulti per profilassi di:

- Ricidiva di meningite criptococcica in pazienti ad alto rischio di ricaduta.
- Ricidiva di candidiasi orofaringea o esofagea in pazienti affetti da HIV ad alto rischio di presentare ricadute.
- Profilassi delle candidemie nei pazienti con neutropenia prolungata (per esempio pazienti con patologie ematologiche maligne sottoposti a chemioterapia o pazienti sottoposti a trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (vedere paragrafo 5.1)).

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

Fluconazolo Zentiva è usato nel trattamento delle candidiasi delle mucose (orofaringee, esofagee), candidiasi invasive, meningite criptococcica e nella profilassi delle candidiasi nei pazienti immunocompromessi.

Fluconazolo Zentiva può essere usato come terapia di mantenimento per prevenire recidive di meningite criptococcica nei bambini ad alto rischio di ricaduta (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 questi 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.

#### **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 dosi multiple 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 ricidiva dell'infezione attiva.

##### Adulti

<b>Indicazioni</b>	<b>Posologia</b>	<b>Durata del trattamento</b>	
<b>Criptococcosi</b>	- Trattamento della meningite criptococcica.	Dose di carico: 400 mg il giorno 1. Dose successiva: da 200 mg a 400 mg una volta al giorno	Generalmente da almeno 6 a 8 settimane. Nelle infezioni che costituiscono un 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 ricidiva.	200 mg una volta al giorno	Indefinitamente alla dose giornaliera di 200 mg.

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
<b>Coccidioidomicosi</b>		Da 200 mg a 400 mg una volta al giorno	11 mesi fino a 24 mesi o più a lungo in base al paziente. 800 mg/die possono essere considerati per alcune infezioni e specialmente per le meningiti.
<b>Candidiasi invasive</b>		Dose di carico: 800 mg il giorno 1. Dose successiva: 400 mg una volta al giorno.	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.
<b>Trattamento della candidiasi delle mucose</b>	Candidiasi orofaringea	Dose di carico: da 200 mg a 400 mg il giorno 1. Dose successiva: da 100 mg a 200 mg una volta al giorno.	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 una volta al giorno.	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 una volta al giorno	Da 7 a 21 giorni. Nei pazienti con grave compromissione immunitaria si possono usare periodi più lunghi.
	- Candidiasi atrofica cronica	50 mg una volta al giorno	14 giorni
	- Candidiasi mucocutanea cronica	Da 50 mg a 100 mg una volta al giorno	Fino a 28 giorni. Periodi più lunghi in base sia alla gravità dell'infezione sia all'immunocompromissione e all'infezione preesistente.

Indicazioni	Posologia	Durata del trattamento	
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 una volta al giorno o 200 mg tre volte settimana	Periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione acronica.
	Candidiasi esofagea	Da 100 mg a 200 mg una volta al giorno o 200 mg tre volte settimana	Periodo indefinito per i pazienti con immunosoppressione acronica.
Candidiasi genitale	- Candidiasi vaginale acuta - Balanite da <i>Candida</i>	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
Dermatomicosi	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infezioni da <i>Candida</i>	150 mg una volta a settimana o 50 mg una volta al giorno	Da 2 a 4 settimane, la <i>tinea pedis</i> può richiedere un trattamento fino a 6 settimane
	- <i>tinea versicolor</i>	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
	- <i>tinea unguium</i> (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.

Indicazioni		Posologia	Durata del trattamento
Profilassi delle infezioni da <i>Candida</i> in pazienti con neutropenia prolungata		Da 200 mg a 400 mg una volta al giorno	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 1.000 cellule per mm <sup>3</sup> .

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

Fluconazolo è principalmente escreto nelle urine come principio attivo immodificato. 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 compromissione della funzionalità 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 emodialisi)	50%
Emodialisi	100% dopo ogni seduta di emodialisi

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

#### *Compromissione epatica*

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica, quindi fluconazolo dev'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 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 Zentiva 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):

<b>Indicazione</b>	<b>Posologia</b>	<b>Raccomandazioni</b>
- Candidiasi delle mucose	Dose iniziale: 6 mg/kg Dose successiva: 3 mg/kg una volta al giorno	La dose iniziale può essere usata il primo giorno per raggiungere più rapidamente i livelli di <i>steady-state</i> .
- Candidiasi invasiva - Meningite criptococcica	Dose: da 6 a 12 mg/kg una volta al giorno	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 una volta al giorno	In base alla gravità della malattia.
- Profilassi della Candida nei pazienti immunocompromessi	Dose: da 3 a 12 mg/kg una volta al giorno	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).

<b>Età</b>	<b>Posologia</b>	<b>Raccomandazioni</b>
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.

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

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati azolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.6.

La somministrazione concomitante di terfenadina è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con Fluconazolo Zentiva a dosi multiple di 400 mg/die o superiori, sulla base dei risultati di uno studio di interazione con dosi multiple. La somministrazione concomitante di altri farmaci noti per prolungare 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 d'impiego

#### Tinea capitis

Il fluconazolo è stato studiato per il trattamento della *tinea capitis* nei bambini. È stato dimostrato che non è superiore alla griseofulvina e che il tasso generale di successo è stato inferiore al 20%. Quindi Fluconazolo Zentiva non deve essere usato per il trattamento della *tinea capitis*.

#### Criptococchi

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 quali paracoccidioidomicosi, sporotricosi linfocutanea e istoplasmosi è limitata, per cui non sono possibili raccomandazioni di dosaggio.

#### Sistema renale

Fluconazolo Zentiva deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

#### Sistema epatobiliare

Fluconazolo Zentiva deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

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 della terapia.

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. Il fluconazolo provoca il prolungamento dell'intervallo QT tramite l'inibizione del flusso di potassio attraverso i canali rettificanti (I<sub>Kr</sub>). Il prolungamento dell'intervallo QT provocato da altri medicinali (come l'amiodarone) può essere amplificato mediante l'inibizione del citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante la fase successiva alla commercializzazione, nei pazienti che assumevano Fluconazolo Zentiva 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 a tali anomalie. I pazienti con ipokaliemia e insufficienza cardiaca avanzata presentano un rischio maggiore di eventi di aritmie ventricolari e torsioni di punta potenzialmente fatali.

Fluconazolo Zentiva deve essere somministrato con cautela nei pazienti che presentano potenziali condizioni

di proaritmia. La somministrazione concomitante di altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e che sono metabolizzati tramite il citocromo P450 (CYP) 3A4 è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### Alofantrina

È 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 trattamento con fluconazolo i pazienti hanno raramente manifestato 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 trattamento 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 inibisce moderatamente il citocromo CYP2C9 e CYP3A4. Il fluconazolo inibisce fortemente anche il citocromo CYP2C19. I pazienti trattati con Fluconazolo Zentiva 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

Ketoconazolo è noto per causare insufficienza surrenalica, e questo potrebbe anche, se raramente, essere applicabile al fluconazolo.

L'insufficienza surrenalica relativa al trattamento concomitante con prednisone è descritta nel paragrafo 4.5, *Effetti del fluconazolo su altri medicinali*.

#### Eccipienti

##### *Lattosio*

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 la 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).

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. Gli aumenti delle concentrazioni plasmatiche di pimozide 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 ed eritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### L'uso concomitante dei seguenti medicinali non è raccomandato:

Amiodarone: La somministrazione concomitante di fluconazolo con amiodarone può aumentare il prolungamento dell'intervallo QT. Pertanto, si deve usare cautela quando entrambi i farmaci sono somministrati insieme, in particolare con alte dosi fluconazolo (800 mg).

Alofantrina: Il fluconazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'alofantrina a causa di un 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. Questa associazione deve pertanto essere evitata (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. Nei pazienti che assumono contemporaneamente rifampicina, un incremento della dose di fluconazolo deve essere preso in considerazione.

Idroclorotiazide: In uno studio di interazione farmacocinetica, la somministrazione concomitante di dosi multiple di idroclorotiazide a volontari sani trattati con fluconazolo aumenta la concentrazione plasmatica di fluconazolo del 40%. Un effetto di questa portata non deve richiedere un cambiamento del regime posologico di fluconazolo nei soggetti trattati in concomitanza con diuretici.

Studi di interazione hanno mostrato che non si verificano variazioni clinicamente significative nell'assorbimento del fluconazolo durante la somministrazione concomitante di fluconazolo per via orale 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 moderato inibitore del citocromo P450 (CYP) e degli isoenzimi 2C9 e 3A4. Il fluconazolo è anche un potente 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 da CYP2C9, CYP2C19 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<sub>10</sub> 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 di amitriptilina e 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, la dose di amitriptilina/nortriptilina deve essere aggiustata.

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 o indamedione in concomitanza con fluconazolo, il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato. Potrebbe anche essere necessario un aggiustamento posologico dell'anticoagulante.

Benzodiazepine (effetto rapido), per esempio 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 della dose delle benzodiazepine e un adeguato monitoraggio dei pazienti.

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 di 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<sub>max</sub> 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.

Ciclofosfamida: La terapia combinata con ciclofosfamida 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 rhabdomiolisi aumenta quando il fluconazolo è somministrato contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati tramite CYP3A4, come atorvastatina e simvastatina, oppure tramite 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 rhabdomiolisi, 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 rhabdomiolisi.

Olaparib: Inibitori moderati del CYP3A4 come il fluconazolo aumentano le concentrazioni plasmatiche di olaparib; non è raccomandato l'uso concomitante. Se non è possibile evitare la combinazione, limitare la dose di olaparib a 200 mg due volte al giorno.

Immunosoppressori (per esempio, 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 la dose 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 somministrata per via orale deve essere ridotta 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 responsabile 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 antiinfiammatori 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 alla dose 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.

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

**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 alla dose di saquinavir.

**Sulfoniluree:** Il fluconazolo somministrato a volontari sani ha determinato un prolungamento dell'emivita sierica delle sulfoniluree somministrate contemporaneamente per via orale (per esempio clorpropamide, glibenclamide, glipizide e tolbutamide). Durante la somministrazione concomitante, si consiglia un frequente monitoraggio dei livelli ematici di glucosio e un'adeguata riduzione della dose 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 dosi elevate 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. 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 (per esempio vincristina e vinblastina), e condurre a neurotossicità, che è probabilmente dovuta ad un 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:** (inibitori del CYP2C9, CYP2C19 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. 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 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, l'impiego di dosi multiple di fluconazolo a questi dosaggi non modifica l'efficacia di una terapia combinata a base di contraccettivi orali.

Ivacaftor: la somministrazione concomitante con ivacaftor, un potenziatore del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), ha aumentato di 3 volte l'esposizione a ivacaftor e di 1,9 volte l'esposizione a idrossimetil-ivacaftor (M1). Nei pazienti che assumono contemporaneamente inibitori moderati dell'isoenzima CYP3A, come fluconazolo e eritromicina, si raccomanda una riduzione della dose di ivacaftor a 150 mg al giorno.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

Nei neonati le cui madri erano sottoposte a terapia con dosi elevate di fluconazolo (400-800 mg/die) per coccidioidomicosi per un periodo di almeno 3 mesi o superiore, sono state riportate anomalie congenite multiple (che includono brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, ricurvamento femorale e sinostosi radio-omerale). Il rapporto tra l'uso del fluconazolo e tali eventi non è chiaro.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il fluconazolo a dosaggi standard e per brevi periodi di trattamento non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

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

##### Allattamento

Il fluconazolo passa nel latte materno e raggiunge concentrazioni simili ai livelli plasmatici (vedere paragrafo 5.2). L'allattamento può essere continuato dopo la somministrazione di una dose singola di 150 mg di fluconazolo. Si sconsiglia l'allattamento dopo l'uso ripetuto o dopo dosi elevate di fluconazolo. I benefici dell'allattamento in termini di sviluppo e salute devono essere considerati con i bisogni clinici della madre relativamente all'assunzione di fluconazolo, nonché ai potenziali eventi avversi derivanti dalla somministrazione di fluconazolo o dalla condizione materna preesistente sul neonato in allattamento.

##### 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**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di fluconazolo 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 Zentiva, 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 aminotransferasi, 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 ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
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 della bocca		
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 paragrafo 4.4), 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)	

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	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	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Mialgia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Fatica, malessere, astenia, febbre		

\* tra cui Eruzione Fissa da Farmaci.

#### Popolazione pediatrica

La tipologia e l'incidenza delle reazioni avverse e delle alterazioni dei parametri di laboratorio riscontrate 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9. Sovradosaggio**

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con fluconazolo. Contemporaneamente sono state segnalate allucinazioni e comportamento paranoico.

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

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

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. È 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.

È 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 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*.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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, 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.

#### Meccanismi 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 (per esempio *Candida krusei*). In questi casi potrebbe essere necessaria 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 <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
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 fluidi organici studiati. I livelli di fluconazolo nella saliva e nell'escreato sono simili ai livelli plasmatici. Nei pazienti con meningite micotica, i livelli di fluconazolo nel liquido cerebrospinale sono circa l'80% dei corrispondenti livelli plasmatici.

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 2ª 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 moderato degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Il fluconazolo è anche un potente 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 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 nella compromissione renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale, (GFR < 20 ml/min), l'emivita è aumentata da 30 a 98 ore.

È 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 durante l'allattamento

Uno studio di farmacocinetica condotto su dieci donne in allattamento, che avevano sospeso l'allattamento al seno dei propri bambini temporaneamente o in modo permanente, ha valutato le concentrazioni di fluconazolo nel plasma e nel latte materno per 48 ore a seguito dell'assunzione di una dose singola di 150 mg di fluconazolo. Il fluconazolo è stato rilevato nel latte materno a una concentrazione media del 98% circa di quella nel plasma materno. La concentrazione media di picco nel latte materno era di 2,61 mg/L dopo 5,2 ore dall'assunzione della dose. La dose quotidiana di fluconazolo stimata per il lattante presente nel latte materno (stimando un consumo medio di latte di 150 ml/kg/die) in base alla concentrazione media di picco nel latte è di 0,39 mg/kg/die, che è il 40% circa della dose raccomandata per i neonati (<2 settimane di età) o il 13% della dose pediatrica raccomandata nella candidosi delle mucose.

#### 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  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

È 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  $C_{\text{max}}$  di 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$  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  $C_{\text{max}}$ . Inoltre, la clearance della creatinina (74 ml/min), la percentuale di farmaco trovata 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. 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 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.

### Mutagenesi

Fluconazolo, con o senza attivazione metabolica, è risultato negativo nei test di mutagenesi a 4 ceppi di *Salmonella typhimurium*, e nel sistema del linfoma L5178Y nel topo.

Studi citogenetici in vivo (cellule del midollo osseo di topo, in seguito alla somministrazione orale di fluconazolo) e in vitro (linfociti umani esposti a fluconazolo a 1000 ug / ml) non hanno mostrato nessuna evidenza di mutazioni cromosomiche.

### Tossicità riproduttiva:

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'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 dosi elevate 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**

#### Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato  
Amido pregelatinizzato  
Sodio laurilsolfato  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della capsula

Titanio diossido (E171)  
Gelatina

#### Inchiostro della capsula:

Gomma lacca  
Ferro ossido nero (E172)  
Glicole propilenico  
Ammoniaca soluzione concentrata  
Potassio idrossido

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

#### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.  
Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### 6.5. Natura e contenuto della confezione

Fluconazolo Zentiva 50 mg e 200 mg:

Confezioni da: 7, 28 e 100 capsule rigide in blister strip di PVC-PVDC/Al, in scatola di cartone.

Fluconazolo Zentiva 100 mg:

Confezioni da: 1, 7, 10, 28 e 100 capsule rigide in blister strip di PVC-PVDC/Al, in scatola di cartone.

Fluconazolo Zentiva 150 mg:

Confezioni da: 1 e 2 capsule rigide in blister strip di PVC-PVDC/Al, in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6. Istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento

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

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

Zentiva Italia S.r.l., Viale Bodio 37/b - 20158 Milano

### 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

#### Fluconazolo Zentiva 50 mg capsule rigide

7 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492016

28 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492028

100 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492030

#### Fluconazolo Zentiva 100 mg capsule rigide

1 capsula in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492131

7 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492042

10 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492117

28 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492055

100 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492067

#### Fluconazolo Zentiva 150 mg capsule rigide

1 capsula in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492079

2 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492129

#### Fluconazolo Zentiva 200 mg capsule rigide

7 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492081

28 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492093

100 capsule in blister PVC-PVDC/AL AIC n. 037492105

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

Data prima autorizzazione: 31.07.2007 - Rinnovo: Marzo 2008

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO