

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB:

QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Fluconazolo Tiefenbacher 50 mg capsule, rigide
Fluconazolo Tiefenbacher 100 mg capsule, rigide
Fluconazolo Tiefenbacher 150 mg capsule, rigide
Fluconazolo Tiefenbacher 200 mg capsule, rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, di fluconazolo.
Per gli eccipienti vedere la sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula, rigida

Fluconazolo 50 mg capsula blu chiaro/bianco dimensione '4'
Fluconazolo 100 mg capsula blu scuro/ bianco dimensione '2'
Fluconazolo 150 mg capsula blu chiaro/blu chiaro dimensione '1'
Fluconazolo 200 mg capsula viola/bianco dimensione '0'

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Candidiasi vaginale acuta e ricorrente, quando la terapia sistemica è considerata appropriata.

Infezioni micotiche della pelle causate da tinea corporis/inguinale/dermatofiti identificati attraverso microscopia diretta e/o coltura positiva e dove, di conseguenza dovrebbe essere effettuata una terapia sistemica.

Infezioni da Candida alle mucose. Queste includono candidiasi orofaringea, esofagea, mucocutanea e broncopolmonare non invasiva e candiduria , in pazienti con una compromessa funzione immunitaria.

Candidiasi sistemica (candidemia, candidiasi profonde disseminate, peritonite) in pazienti non neutropenici.

Prevenzione di infezioni da Candida profondamente radicate (in particolare la Candida Albicans) in conseguenza a trapianto di midollo osseo.

Meningite criptococcica acuta negli adulti. Possono essere trattati pazienti normali e pazienti con AIDS, pazienti che hanno subito trapianti di organi o altri casi di immunosoppressione.

Il fluconazolo può essere usato come terapia di mantenimento per la prevenzione delle recidive da criptococco in pazienti con AIDS.

Va prestata attenzione alla guida ufficiale per l'uso di agenti antimicotici. Non tutte le indicazioni sono applicabili ai bambini; vedere i dettagli nella sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera dipende dal tipo e dalla severità dell'infezione micotica. Il trattamento di infezioni che richiedono dosi multiple dovrebbe proseguire fino a quando i parametri clinici e i test di laboratorio non indichino che l'infezione micotica attiva è risolta. Un periodo inadeguato di trattamento può portare alla recidiva dell'infezione attiva.

A seconda della severità dell'infezione e dello stato clinico dei pazienti può essere richiesta una somministrazione endovenosa. Non è necessario cambiare la dose giornaliera di fluconazolo passando da una somministrazione orale ad una endovenosa.

Adulti:

- Candidiasi vaginale: 150 mg come singola dose
- Tinea corporis-inguinale : 50 mg una volta al giorno o 150 mg una volta a settimana per 2-4 settimane

Gli effetti di queste dosi sui bambini non sono stati studiati.

-Candidiasi delle mucose:

Candidiasi orofaringea: dose normale giornaliera: 50 mg per 7-14 giorni. La durata del trattamento dipende dalla risposta clinica.

Candidiasi esofagea mucocutanea, broncopolmonare non-invasiva e candiduria: la dose normale è di 50 mg al giorno per 14-30 giorni.

In casi severi e particolarmente recidivi la dose può essere aumentata a 100 mg.

Candidiasi sistemica:

La dose usuale è di 400 mg in una giornata; seguita da dosaggi di 200 mg al giorno. La dose può essere aumentata a 400 mg una volta al giorno.

La durata del trattamento dipende dalla risposta clinica ma può essere spesso superiore a diverse settimane.

-Prevenzione di infezioni da candida in pazienti neutropenici:

400 mg una volta al giorno. La profilassi con il fluconazolo dovrà iniziare in tempo prima della prevista insorgenza della neutropenia. Il trattamento dovrebbe proseguire per sette giorni quando la conta dei neutrofili avrà raggiunto un valore superiore a $1 \times 10^9/l$.

Meningiti criptococciche in pazienti immunocompromessi: per infezioni da meningite criptococcica la dose usuale è di 400 mg il primo giorno, seguita da 200-400 mg una volta al giorno. La durata del trattamento per le infezioni criptococciche dipende dalla risposta clinica, ma di solito è di 6-8 settimane. Per la prevenzione delle recidive della meningite criptococcica, nei pazienti affetti da AIDS, il fluconazolo può essere somministrato a dosi giornaliere di 100-200 mg.

La durata del trattamento di mantenimento in pazienti affetti da AIDS dovrebbe essere adeguatamente giustificato, a causa dell'aumentato rischio di resistenza al fluconazolo.

Le capsule sono chiaramente inadeguate per i bambini al di sotto di 5-6 anni, che non possono assumere farmaci oralmente.

Come per le stesse infezioni negli adulti, la durata del trattamento è determinato dalle risposte cliniche e micotiche. La dose massima giornaliera di 400 mg non dovrebbe essere superata nei bambini. Il fluconazolo è somministrato in dose singola tutti i giorni.

Il fluconazolo Tiefenbacher non dovrebbe essere usato da bambini e adolescenti sotto i 16 anni tranne in mancanza di una terapia alternativa, poiché l'efficacia e la sicurezza non sono sufficientemente note.

- Candidiasi delle mucose: il dosaggio consigliato del fluconazolo è di 3 mg/kg al giorno. Una dose di 6 mg/kg può essere usata il primo giorno per raggiungere livelli stazionari più rapidamente.
- Infezione da candidiasi sistemica: la dose consigliata è di 6-12 mg/kg al giorno, a seconda della severità dell'infezione.
- Prevenzione delle infezioni da candida in bambini affetti da neutropenia: 3-12 mg/kg al giorno secondo l'estensione e la durata della neutropenia (vedi i dosaggi per gli adulti).

Anziano

Per pazienti che non manifestano compromissione renale, si usa il dosaggio normalmente raccomandato. Per pazienti con alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina <50 ml/min) le dosi sono indicate di seguito.

Pazienti (adulti o in età pediatrica) con alterata funzionalità renale:

Il fluconazolo è eliminato inalterato principalmente attraverso l'urina. Non è richiesto alcun adattamento quando si effettua una terapia in dose unica. Per pazienti con alterata attività renale; nel caso in cui si effettui una terapia con dosi ripetute dovrà essere somministrata una dose iniziale di 50-400 mg, successivamente le dosi giornaliere (a seconda della indicazione terapeutica) deve essere modificata in base alla seguente tabella:

Clearance della creatinina (ml/min)	Percentuale della dose consigliata
>50	100%
11-50 (no dialisi)	50%
Dialisi su base regolare	100% dopo ogni seduta di dialisi

Modo di somministrazione

Uso orale, le capsule dovrebbero essere ingoiate intere, indipendentemente dalla quantità di cibo.

4.3 Controindicazioni

Il fluconazolo non dovrebbe essere usato in pazienti con accertata ipersensibilità al fluconazolo, ad altri derivati azoici e altri tipi di eccipienti.

Il fluconazolo non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente ad altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT e quelli metabolizzati dal CYP3A4 come il cisapride, astemizolo, terfenadina, la pimozide e chinidina.

(vedere la sezione 4.5" Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme d'interazione").

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

In pazienti affetti da serie patologie di base, sono state riportati casi rari di severa tossicità epatica, talvolta fatali. Non è stata osservata alcuna ovvia relazione tra la tossicità epatica e la dose giornaliera totale di fluconazolo, la durata della terapia, il sesso o l'età del paziente. Pazienti che hanno sviluppato valori epatici anormali o aumenti significativi di valori originariamente anormali durante il trattamento, devono essere attentamente monitorati. I benefici del trattamento dovrebbero essere valutati rispetto ai rischi di sviluppare seri danni epatici se la terapia è prolungata in pazienti i cui valori enzimatici epatici aumentano durante il trattamento con fluconazolo. Nella maggior parte dei casi, la tossicità epatica si è dimostrata reversibile alla sospensione del trattamento.

Alcuni azoli sono stati associati con il prolungamento dell'intervallo QT. Sono stati riscontrati rari casi di Torsade de Pointes durante il trattamento con fluconazolo. Sebbene l'associazione del fluconazolo con il

prolungamento QT non sia stato ancora formalmente stabilito, dovrebbe essere somministrato con attenzione a pazienti potenzialmente proaritmici come ad esempio:

- Prolungamento QT congenito o acquisito e documentato
- Cardiomiopatia, in particolare in caso di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmie sintomatiche esistenti
- Contemporanea assunzione di medicinali non metabolizzati da CYP3A4 ma noti per prolungare l'intervallo QT (vedere sezione 4.5 “ Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione”).

Disturbi elettrolitici come la ipocaliemia, la ipomagnesemia e la ipocalcemia dovrebbero essere corretti prima dell'inizio del trattamento con fluconazolo.

E' stato riscontrato che l'alofrantina è in grado di prolungare il QTc alle dosi terapeutiche consigliate e che sia un substrato di CYP3A4. L'uso concomitante del fluconazolo e dell'alofrantina è di conseguenza sconsigliato.

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

Sono stati riportati rari casi di reazioni anafilattiche (vedere sezione 4.8 effetti indesiderati).

Tale medicinale non deve essere assunto da pazienti con rare malattie ereditarie di intolleranza al galattosio, di carenza di lattasi lapponi o di malaassorbimento di glucosio-galattosio.

La dose di fluconazolo deve essere ridotta quando la clearance è al disotto di 50 ml/min (vedere la sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

In donne in età fertile, devono essere prese in considerazione appropriate misure contraccettive in caso sia indicato un trattamento a lungo termine.(vedere sezione 4.6 Gravidanza e allattamento).

4.5 Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione

Le seguenti combinazioni sono controindicate:

Cisapride (substrato del CYP3A4): sono stati riportati effetti cardiaci compresa la Torsades de Pointes in pazienti a cui sono stati somministrati contemporaneamente il fluconazolo e la cisapride. Il loro uso concomitante è controindicato.

Terfenadina (con dosi di 400 mg di fluconazolo o superiori; substrato del CYP3A4):

In seguito al verificarsi di gravi episodi di disritmia successivi al prolungamento dell'intervallo QTc in pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri azoli e terfenadina, sono stati condotti studi di interazione tra la terfenadina ed il fluconazolo. Uno studio effettuato su una dose giornaliera di 200 mg di fluconazolo non ha mostrato alcun prolungamento dell'intervallo QTc. Un altro studio con una somministrazione giornaliera di 400 e 800 mg di fluconazolo ha mostrato che 400 mg di fluconazolo o più al giorno può significativamente aumentare i livelli plasmatici di terfenadina, se i due prodotti medicinali sono cosomministrati. Il trattamento contemporaneo con terfenadina e dosi di 400 mg e superiori è controindicato. Per dosi di fluconazolo al di sotto di 400 mg il paziente deve essere attentamente monitorato.

Astemizolo (substrato CYP3A4): il sovradosaggio di Astemizolo ha condotto a al prolungamento dell'intervallo QT e casi di severa aritmia ventricolare, toresades de pointes e arresto cardiaco. La cosomministrazione di fluconazolo e astemizolo è controindicata per i suoi potenziali seri effetti cardiaci, a volte fatali.

Prodotti medicinali che influenzano il metabolismo del fluconazolo

Idroclorotiazide: Nel corso di uno studio di farmacocinetica d'interazione condotto su volontari sani che assumevamo fluconazolo, la cosomministrazione di dosi multiple di idroclorotiazide ha comportato un incremento del 40 % delle concentrazioni plasmatiche del fluconazolo. Un effetto di tale entità, non richiede una modificazione del regime posologico del fluconazolo nei soggetti in terapia concomitante con farmaci diuretici; tuttavia il medico dovrà tener conto di questa eventualità.

Rifampicina (induttore CYP450): La somministrazione concomitante di fluconazolo e rifampicina ha comportato una riduzione del 20% dell'emivita del fluconazolo. Pertanto, nei pazienti che assumono contemporaneamente rifampicina, dovrà essere preso in considerazione un incremento del dosaggio di fluconazolo.

Effetto del fluconazolo sul metabolismo di altri prodotti medicinali:

Il fluconazolo è un potente inibitore del citocromo P450 (CYP) isoenzima 2C9 e un moderato inibitore del CYP3A4. Oltre alle interazioni osservate/documentate riportate di seguito esiste il rischio di un aumento plasmatico di altri prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C9 e dal CYP3A4 (da esempio alcaloidi della segale cornuta, chinidina) quando cosomministrati con il fluconazolo. Perciò, andrebbe sempre fatta attenzione quando si utilizzano tali combinazioni e i pazienti andrebbero attentamente monitorati. L'azione enzima-inibitore del fluconazolo può durare 4-5 giorni dopo la fine del trattamento con il fluconazolo a causa della sua lunga emivita.

Alfentanil (substrato del CYP3A4): La cosomministrazione di 400 mg di fluconazolo e di 20µg/kg intravena di alfentanil in volontari sani ha causato l'aumento dell' AUC₁₀ dell'alfentanil di circa due volte e una diminuzione della clearance del 55%, probabilmente come conseguenza dell'inibizione del CYP3A4. L'uso di queste combinazioni potrebbe richiedere un aggiustamento del regime posologico.

Amitriptilina: Sono stati riportati diversi casi in cui l'uso concomitante di fluconazolo e amitriptilina ha fatto registrare un aumento della concentrazione di amitriptilina e segni di tossicità triciclica. La cosomministrazione di fluconazolo con la nortriptilina, il metabolita attivo della amitriptilina, ha provocato un aumento dei livelli di nortriptilina. A causa del rischio di tossicità della amitriptilina, i suoi livelli andrebbero monitorati ed eventualmente, se necessario effettuare dei cambiamenti posologici.

Anticoagulanti (substrato del CYP2C9): Il fluconazolo, ha comportato un prolungamento del tempo di protrombina di due volte in seguito alla somministrazione di warfarin. Ciò è probabilmente dovuto all'inibizione del metabolismo del warfarin attraverso il CYP2C9. Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina nei pazienti che assumono il fluconazolo in associazione ad anticoagulanti cumarinici.

Benzodiazepine (substrato del CYP3A4): La cosomministrazione orale di 400 mg di fluconazolo e di 7.5 mg di midazolam ha aumentato la AUC e l'emivita rispettivamente di 3.7 e 2.2 volte. Somministrando oralmente 100 mg di fluconazolo e 0.25 di triazolam al giorno si è registrato un aumento dell'AUC del triazolam e del suo tempo di vita di 205 e 1.8 volte, rispettivamente.

La cosomministrazione con il fluconazolo ha provocato effetti potenziati e prolungati del triazolam. Se è necessario trattare pazienti con una benzodiazepina contemporaneamente all'assunzione di fluconazolo, deve essere presa in considerazione una eventuale riduzione della benzodiazepina e il paziente dovrebbe essere attentamente monitorato.

Antagonisti dei canali del calcio (substrati del CYP2C9): Alcune diidropiridine, antagoniste dei canali del calcio, insieme alla nifedipina, isradipina, nicardipina, amlodipina e felodipina, sono metabolizzate attraverso il CYP3A4. Dati di letteratura riportano edema periferici e/o elevata concentrazione del siero del calcio antagonista durante la cosomministrazione di itraconazolo e felodipina, israpidina, o nifedipina. Potrebbe verificarsi anche una possibile interazione con il fluconazolo.

Celecoxib (substrato del CYP2C9): Durante il corso di studi clinici, la cosomministrazione giornaliera di 200 mg di fluconazolo e di 200 mg di celecoxib ha provocato un aumento rispettivamente del 68 % e del 134% della C_{max} di celecoxib e della sua AUC. Tale interazione si suppone sia dovuta all'inibizione del citocromo P450 2C9 del metabolismo del celecoxib. E' consigliabile dimezzare la dose di celecoxib in pazienti correntemente trattati con il fluconazolo.

Ciclosporina (substrato del CYP 3° 4): sono state evidenziate interazioni cliniche significative con le ciclosporine per dosi di fluconazolo pari a 200 mg e superiori. Uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti sottoposti a trapianto di rene ha evidenziato che il fluconazolo alla dose di 200 mg/die e la ciclosporina alla dose di 2.7mg/kg/die comporta un aumento di 1.8 volte della AUC della ciclosporina e una diminuzione del 55% della clearance. Si raccomanda pertanto il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche della ciclosporina nei pazienti in terapia con fluconazolo.

Didanosina: la cosomministrazione della didanosina e del fluconazolo si è dimostrata sicura e ha un piccolo effetto sulla farmacocinetica e l'efficacia della didanosina. Tuttavia, è importante tenere sotto controllo la risposta del fluconazolo. Potrebbe essere svantaggioso assumere il fluconazolo prima della didanosina.

Alofantrina (substrato CYP3A4): I prodotti medicinali che inibiscono il CYP3A4 provocano un'inibizione del metabolismo dell'alofantina.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi (substrati del CYP2C9 o del CYP3A4): La cosomministrazione di fluconazolo e degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, che sono metabolizzati attraverso il CYP3A4, come l'atorvastatina e la simvastatina, o attraverso il CYP2C9, come la fluvastatina, aumentano il rischio di miopatia. Come risultato dell'interazione tra la fluvastatina e il fluconazolo possono verificarsi aumenti individuali dell'area sotto la curva (AUC) fino al 200 %. Qualora fosse giudicata necessaria la cosomministrazione di fluconazolo e degli inibitori della HMG-CoA reduttasi va garantita la massima cautela. Tale combinazione potrebbe richiedere una riduzione del dosaggio degli inibitori della HMG-CoA reduttasi. I pazienti dovrebbero essere monitorati in riferimento ai segni e ai sintomi della miopatia o della rabdomiolisi e ai livelli di creatina chinasi (CK). La terapia con gli HMG-CoA deve essere interrotta se i livelli di CK mostrano un aumento marcato o se sono state diagnosticate o si sospetta miopatia o rabdomiolisi.

Losartan (substrato del CYP2C9): Il fluconazolo inibisce la conversione del losartan nel suo metabolita attivo (E-3174), che è in larga parte responsabile dell'antagonismo recettoriale dell'angiotensina II che si verifica durante la terapia con losartan.

La cosomministrazione con il fluconazolo potrebbe causare un aumento della concentrazione del losartan e una diminuzione della concentrazione del metabolita attivo. Si raccomanda che i pazienti a cui è somministrata tale combinazione siano sottoposti a continuo controllo dell'ipertensione.

Contraccettivi orali: sono stati condotti due studi di farmacocinetica con una terapia combinata a base di contraccettivi orali in associazione a dosi multiple di fluconazolo. Non sono stati riscontrati effetti rilevanti sulla concentrazione degli ormoni in pazienti in terapia con fluconazolo 50 mg, ma una somministrazione giornaliera di 200 mg ha evidenziato un aumento dell'AUC dell'etinilestradiolo e del levonoegetrel del 40% e del 24 % rispettivamente. E' quindi probabile che l'impiego di dosi multiple di fluconazolo a tali dosi influenzi l'effetto del contraccettivo orale usato in concomitanza.

Fenitoina (substrato del CYP2C9): La cosomministrazione di 200 mg di fluconazolo e di 200 mg di fenitoina endovena aumenta l'AUC della fenitoina del 75 % e la C_{min} del 128%. Se la cosomministrazione è necessaria, la concentrazione di fenitoina deve essere controllata, ed eventualmente cambiata per evitare livelli di concentrazione tossici.

Prednisone (substrato del CYP3A4): Pazienti sottoposti a trapianto di fegato che hanno ricevuto il prednisone hanno avuto esperienza di una crisi di Addison quando è stata sospesa la terapia con fluconazolo per tre mesi. L'astinenza da fluconazolo ha probabilmente causato un aumento dell'attività del CYP3A4, provocando un aumento della degradazione del prednisone. In pazienti che hanno ricevuto una terapia a lungo termine con il fluconazolo e il prednisone dovrebbero essere attentamente monitorati i livelli di insufficienza surrenalica, in caso di sua sospensione.

Rifabutina (substrato del CYP3A4): Il trattamento concomitante con fluconazolo e rifabutina ha provocato un aumento sierico dei livelli di rifabutina. Sono stati riportati casi di uveiti in pazienti trattati contemporaneamente con fluconazolo e rifabutina. Pazienti che ricevono contemporaneamente i due farmaci devono essere costantemente seguiti.

Sulfonil urea (substrato del CYP2C9): E' stato dimostrato che il fluconazolo prolunga l'emivita plasmatica di sulfonil-urea cosomministrata (cloropropammide, glibenclamide, glipizidee tolbutammide) in volontari sani.

Il fluconazolo e i derivati della sulfonil-urea assunti oralmente, possono essere cosomministrati nei diabetici, ma bisogna tener conto della possibilità di sviluppare ipoglicemia e i livelli di glucosio nel sangue vanno costantemente monitorati.

Tacrolimo e sirolimo (substrati del CYP3A4): L'assunzione contemporanea di fluconazolo e di 0.15 mg/kg b.i.d di tacrolimo aumenta la sua C_{min} di 1.4 volte e di 3.1 volte per dosi di fluconazolo pari a 100 mg e 200 mg, rispettivamente. Casi di tossicità renale sono stati riportati in pazienti che seguono una contemporanea terapia di fluconazolo e di tacrolimo. Sebbene non siano stati condotti studi d'interazione tra il fluconazolo e il sirolimo, ci si aspetta un comportamento simile a quello osservato per il tacrolimo. In pazienti trattati contemporaneamente con fluconazolo e tacrolimo o sirolimo devono essere strettamente monitorati i livelli plasmatici e la tossicità del tacrolimo/sirolimo.

Teofillina: L'assunzione di 200 mg di fluconazolo per 14 giorni ha provocato una diminuzione del 185 % della clearance plasmatica media della teofillina. Pazienti in trattamento con alte dosi di teofillina o che sono maggiormente a rischio per episodi di tossicità indotti dalla teofillina devono essere attentamente controllati quando assumono contemporaneamente il fluconazolo e la terapia dovrà essere adeguatamente modificata qualora sia necessario.

Trimetrexato: Il fluconazolo può inibire il metabolismo del trimetrexato, causando un aumento della concentrazione plasmatica dello stesso: se tale combinazione non può essere evitata, i livelli sierici e la tossicità del trimetrexato dovrebbero essere attentamente monitorati.

Zidovudina: Nel corso di studi di interazione è stato osservato rispettivamente un aumento del 20% e del 70% dell'AUC della zidovudina per la contemporanea assunzione di 200 mg e di 400 mg di fluconazolo al giorno; probabilmente dovuto all'inibizione della glucuronidazione. I pazienti che ricevono tale trattamento dovrebbero tenere sotto controllo gli effetti collaterali della zidovudina.

Interazioni farmacodinamiche

Prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QT: casi riportati dimostrano che il fluconazolo potrebbe avere le potenzialità di indurre il prolungamento dell'intervallo QT causando seri eventi di aritmia cardiaca. Pazienti sottoposti a contemporanea terapia con fluconazolo e altri farmaci che prolungano l'intervallo QT dovrebbero essere costantemente monitorati, in quanto non può essere escluso un effetto addizionale.

Amfotericina B: Studi condotti su animali in vivo e in vitro hanno dimostrato antagonismo tra l' amfotericina B e i derivati azoici. Il meccanismo d'azione degli imidazoli consiste nell'inibire la sintesi dell'ergosterolo nelle membrane cellulari micotiche. L'amfotericina B agisce legando gli steroli alle membrane cellulari, cambiandone la permeabilità. Gli effetti clinici di questo antagonismo sono ad oggi ancora sconosciuti, un simile effetto può verificarsi anche con il complesso amfotericina B colesteril solfato.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

I dati ottenuti da diverse centinaia di donne in stato di gravidanza trattate con dosi standard (al di sotto dei 200 mg/die) di fluconazolo, somministrati come singola dose o a dosi ripetute durante il primo trimestre, non indicano effetti indesiderati sul feto.

Ci sono prove di anomalie multiple congenite (che includono brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, ricurvamento femorale e radio sinostosi dell'omero), in bambini le cui madri hanno subito un trattamento per tre mesi o superiore con dosi elevate (40-800 mg/die) di fluconazolo per micosi coccidiose. La relazione tra questi effetti e il fluconazolo non è ancora chiara.

Studi sugli animali hanno mostrato effetti teratogeni (vedere sezione 5.3 dati di sicurezza pre clinica).

Dosi standard di fluconazolo per un trattamento a breve termine non dovrebbero essere somministrati durante la gravidanza a meno che non sia necessario. Il fluconazolo ad alto dosaggio e/o a regime prolungato non dovrebbe essere somministrato eccetto in casi di pericolo di vita.

Il fluconazolo passa attraverso il latte materno a concentrazioni più basse di quelle plasmatiche. L'allattamento può essere proseguito dopo una singola somministrazione di una dose standard di 200 mg o meno di fluconazolo. L'allattamento non è consigliato dopo uso ripetuto o dopo elevate dosi di fluconazolo.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Il fluconazolo non altera la capacità di guidare e di usare macchine. Tuttavia durante la guida di veicoli o macchine operatrici va tenuto conto che potrebbero verificarsi occasionalmente vertigini o attacchi.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati correlati al trattamento sono stati riscontrati in 4048 pazienti a cui è stato somministrato fluconazolo per 7 e più giorni durante gli studi clinici:

Organo/ sistema	<i>Molto comune</i> > 1/10	<i>Comune</i> >1/100 <1/10	<i>Non comune</i> >1/1000 <1/100	<i>Raro</i> >1/10000 <1/1000	<i>Molto raro</i> <1/10000
generale			Affaticamento, malessere, astenia, febbre		
Sistema nervoso centrale e periferico		emicrania	Convulsioni, capogiri, parestesia, tremore,		

			vertigine		
Epidermide e Appendici		Rash cutaneo	prurito	Disordine cutaneo esfoliativo (Sindrome di Steven-Johnson)	
gastrointestinale		Nausea e vomito dolori addominali, diarrea	Anoressia, costipazione, dispepsia, flatulenza		
Muscoloscheletrico			mialgia		
Sistema nervoso autonomo			Secchezza delle fauci, aumento della sudorazione		
psichiatrico			Insonnia, sonnolenza		
Fegato e sistema biliare		Aumenti clinicamente significativi di AST, ALT e fosfatasi alcalina	Colestasi, danni epatocellulari, itterizia, aumento clinicamente significativo della bilirubina totale	Necrosi epatica	
Sensi specifici			Aberrazione del gusto		
Ematopoietico e Linfatico			anemia		
Immunologico				anafilassi	

Eventi clinici avversi sono stati riscontrati più frequentemente in pazienti affetti da HIV (21%) che in pazienti non affetti da HIV (13%). Tuttavia l'andamento degli eventi avversi in pazienti affetti e non affetti da HIV è lo stesso.

Inoltre, i seguenti eventi avversi sono avvenuti in condizioni incerte di associazioni causali (ad esempio in studi aperti, dopo l'immissione in commercio):

Organo/Sistema	<i>Molto comune</i> >1/10	<i>Comune</i> >1/100 <1/10	<i>Non comune</i> >1/1000 <1/100	<i>Raro</i> >1/10000 <1/1000	<i>Molto raro</i> <1/10000
Sistema nervoso centrale e periferico				attacchi	
Epidermide e appendici				alopecia	Disordini esfoliativi cutanei (sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica), eritema essudativo

					multiforme
--	--	--	--	--	------------

Fegato e sistema biliare				Insufficienza epatica, epatite, necrosi epatica	
Immunologico					Anafilassi, angiodema. Edema facciale e prurito
Ematopoietico e Linfatico				Leucopenia, includendo neutropenia e agranulocitosi, trombocitopenia	
Metabolico				Ipercolesterolemia, ipertriacilglicemia., ipocalemia.	

4.9 Sovradosaggio

Nei casi di sovradosaggio un trattamento sintomatico con 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 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica

Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici

Codice ATC: JO2AC01

Il Fluconazolo è un derivato triazolico con un effetto fungistatico, che inibisce specificamente le sintesi degli ergosteroli fungini, che si ritiene causino difetti nelle membrane cellulari. Il fluconazolo appare altamente specifico per gli enzimi fungini dipendenti dal citocromo P450. È stato dimostrato 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.

Lo spettro di applicazione include un numero di patogeni compresa la *Candida Albicans* le specie di *Candida non-Albicans*, *Criptococchi spp* e dermatofiti. La *Candida Krusei* è resistente al fluconazolo. Il 40 % della *Candida glebrata* ha mostrato una resistenza primaria al fluconazolo. Infezioni causate da specie *Aspergillus* non devono essere trattate con il fluconazolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: Il fluconazolo è ben assorbito dopo assunzione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 90%. L'assorbimento orale non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta dopo 0.5-1.5 ore dall'assunzione della dose. Il 90% del livello dello stato stazionario è raggiunto dopo 4-5 giorni di ripetute monosomministrazioni giornaliere.

La concentrazione plasmatica è proporzionale al dosaggio assunto. Dopo una somministrazione di 200 mg di fluconazolo, la C_{max} è di circa 4.6mg/l e la concentrazione plasmatica allo stato stazionario dopo 15 giorni è di circa 10mg/l. Dopo una somministrazione di 400 mg di fluconazolo, la C_{max} è di circa 9mg/l e la concentrazione plasmatica allo stato stazionario dopo 15 giorni è di circa 18 mg/l.

La somministrazione di una dose di carico (1 giorno) pari ad una dose doppia giornaliera normale consente ai livelli plasmatici di raggiungere quasi il 90% dei livelli di stato stazionario già al secondo giorno.

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

La concentrazione salivare corrisponde alla concentrazione plasmatica. In pazienti affetti da meningite micotica la concentrazione del fluconazolo nel fluido cerebrospinale è circa l'80% della corrispondente concentrazione plasmatica.

Elevate concentrazioni cutanee di fluconazolo, al di sopra delle concentrazioni sieriche, vengono raggiunte nello strato corneo, al livello dell'epidermide, del derma e delle ghiandole sudoripare.

Il fluconazolo si accumula nello strato corneo. In seguito alla somministrazione di una dose settimanale da 150 mg la concentrazione di fluconazolo nello strato corneo dopo due dosi da 23.4 µg/g e 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose è ancora di 7.1 µg/g.

Eliminazione: 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.

L'emivita plasmatica è di circa 30 ore.

Nel bambino l'eliminazione del fluconazolo è più veloce rispetto all'adulto.

L'emivita nei bambini e negli adolescenti di 5-15 anni è compresa tra le 15.2 e 17.6 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti dagli studi convenzionali sulla tossicità generale e a dosi ripetute, sulla genotossicità o la carcinogenesi, non ancora considerati nelle altre sezioni dell'SPC, non indicano nessun rischio per gli esseri umani.

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

6 Informazioni farmaceutiche

6.1 Lista degli eccipienti

Contenuto delle capsule:

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato.

Opercolo delle capsule:

Gelatina

Blu V brevettato (E 131)

Titanio biossido (E 171)

Le capsule da 200 mg contengono anche azorubina (E 122).

Inchiostro stampa

Capsule da 50 mg:

Lacca

Carbon black E 153

Capsule da 100 mg e 200 mg:

Lacca

Carbon black E 153(solo inchiostro nero)

Titanio biossido E 171 (solo inchiostro bianco)

Capsule da 150 mg:

Lacca

Carbon black E 153 (solo inchiostro nero)

Eritrosina E 127 (solo inchiostro blu)

Blu brillante E 133 (solo inchiostro blu)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C. Conservare nel contenitore originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule sono confezionate in blister di PVC/PVdC/ foglio di alluminio.

Dimensioni delle confezioni :

Presentazione

Capsule da 50 mg: 3,7,10,14,20,28,30,42,50 e 100 capsule

Capsule da 100 mg: 7,10,14,20,28,30,50,60 e 100 capsule

Capsule da 50 mg: 1,2,4,6,10 e 20 capsule

Capsule da 50 mg: 7,10,14,20,28,30,50 e 100 capsule.

Non tutte le confezioni sono in commercio.

6.6 Istruzioni per l'uso e il trattamento, e l'eliminazione (se adatto)

Nessuna richiesta particolare

7 TITOLARE A.I.C.

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH& Co.)

Van-der-Smissen-Str.1

D-22067 Hamburg

Germania

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO