

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELAZOR 100 mg/50 ml Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ELAZOR 100 mg/50 ml soluzione per infusione:

Ogni flacone contiene:

Principio attivo:

Fluconazolo.....100 mg

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- 1) CRIPTOCOCCOSI: ELAZOR (fluconazolo) è indicato nella terapia delle infezioni micotiche profonde dovute a *Cryptococcus neoformans*, incluse quelle che si verificano in pazienti con compromissione del sistema immunitario secondaria a patologie maligne o a sindrome da immunodeficienza acquisita o le micosi secondarie a chemioterapia antineoplastica. Il farmaco può quindi essere utilizzato nel trattamento della meningite criptococcica e nella terapia di mantenimento per la prevenzione delle recidive, nonché nel trattamento della criptococcosi cutanea e polmonare.
- 2) CANDIDIASI SISTEMICHE: incluse candidemia e candidiasi disseminata ed altre forme invasive di infezioni da *Candida* tra cui: esofagite, endocardite, peritonite, infezioni polmonari, gastrointestinali, oculari e genito-urinarie. Pazienti affetti da patologie maligne ricoverati presso unità di terapia intensiva sottoposti a terapie immunosoppressive o chemioterapia antineoplastica o in condizioni che possano predisporre ad infezioni da *Candida*.
- 3) CANDIDIASI delle MUCOSE: candidiasi orofaringea (mughetto) ed esofagea, infezioni broncopolmonari non-invasive, candiduria, candidiasi mucocutanea e candidiasi orale atrofica cronica. Il farmaco è inoltre indicato nella prevenzione delle recidive della candidiasi orofaringea in pazienti AIDS.
- 4) CANDIDIASI GENITALE: candidiasi vaginali acute e ricorrenti; profilassi per ridurre l'incidenza delle ricadute della candidiasi vaginale (3 o più episodi in un anno). Balanite da *Candida*.
- 5) PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI: E' indicato inoltre nella prevenzione delle infezioni micotiche nei pazienti con compromissione del sistema immunitario secondaria a patologie maligne o a sindrome da immunodeficienza acquisita, o nella prevenzione delle micosi secondarie a chemioterapia antineoplastica.

- 6) DERMATOMICOSI: *tinea pedis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, *tinea capitis* e *pytirisia versicolor* e nel trattamento delle candidiasi cutanee. Nel trattamento delle infezioni della pelle e delle membrane mucose, l'uso del prodotto deve essere limitato solo a quei casi di particolare estensione o gravità che non abbiano risposto alla terapia topica tradizionale.
- 7) MICOSI ENDEMICHE PROFONDE: coccidioidomicosi, paracoccidioidomicosi, sporotricosi ed istoplasmosi nei pazienti immunocompetenti.

Uso nei bambini

ELAZOR (fluconazolo) non deve essere usato per la *tinea capitis*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera di ELAZOR (fluconazolo) dovrebbe essere basata sulla natura e severità dell'infezione micotica. La maggior parte dei casi di candidiasi vaginale risponde alla dose singola.

La terapia per le infezioni che richiedono dosi multiple dovrebbe proseguire fino a quando i parametri clinici ed i test di laboratorio non indicano che l'infezione micotica attiva è risolta. Un periodo inadeguato di trattamento può portare alla recidiva dell'infezione attiva.

I pazienti affetti da AIDS e meningite criptococcica o da candidiasi orofaringea ricorrente usualmente richiedono la terapia di mantenimento per prevenire le recidive.

Uso negli adulti

1) CRIPTOCOCCOSI

Per le patologie gravi che possono mettere in pericolo la vita del paziente, inclusa la meningite criptococcica la dose usuale è di 400 mg in unica somministrazione giornaliera in 1^a giornata. Nei giorni seguenti si consigliano dosaggi di 200 mg/die.

A seconda della risposta clinica del paziente, questa dose può essere aumentata a 400 mg/die. Generalmente la durata del trattamento della meningite criptococcica è di 6-8 settimane. Per la prevenzione delle recidive della meningite criptococcica nei pazienti affetti da AIDS, l' ELAZOR (fluconazolo) può essere somministrato indefinitamente alla dose di 200 mg al dì, dopo che il paziente ha terminato il primo ciclo di terapia ed è diventato negativo all'esame culturale.

2) CANDIDIASI SISTEMICHE

Per la candidemia, la candidiasi disseminata ed altre infezioni invasive da candida la dose usuale è di 400 mg in 1^a giornata; successivamente si consigliano dosaggi di 200 mg/die.

A seconda della risposta clinica del paziente, questa dose può essere aumentata a 400 mg/die. La durata del trattamento dipende dalla risposta clinica.

3) CANDIDIASI delle MUCOSE

Per la candidiasi orofaringea, inclusi i pazienti immunocompromessi, la dose usuale è di 50-100 mg una volta al dì per 7 - 14 giorni. Se necessario, nei pazienti gravemente immunodepressi, il trattamento può essere proseguito per periodi più lunghi. Per la candidiasi orale atrofica nei portatori di protesi dentale, la dose normale è di 50 mg una volta al dì per 14 giorni. In questi casi si deve prevedere una contemporanea terapia antisettica del cavo orale e della protesi. Per le altre infezioni da candida localizzate, (ad eccezione della candidiasi genitale: vedi punto successivo) quali esofagite, candiduria, infezioni broncopolmonari non-invasive, candidiasi mucocutanee, ecc., la dose usuale efficace è di 50-100 mg al giorno, per 14-30 giorni.

Per la prevenzione delle recidive della candidiasi orofaringea nei pazienti AIDS, dopo che il paziente è stato sottoposto a un intero ciclo di terapia primaria, ELAZOR (fluconazolo) può essere somministrato ad un dosaggio di 150 mg una volta a settimana.

4) CANDIDIASI GENITALE

Per il trattamento della candidiasi vaginale, somministrare una singola dose orale da 150 mg per un solo giorno di terapia.

Per ridurre l'incidenza delle recidive della candidiasi vaginale si può assumere una dose da 150 mg di fluconazolo una volta al mese per 4-12 mesi. Alcune pazienti possono richiedere una somministrazione più frequente.

Per la balanite da *Candida* il dosaggio è di 150 mg in unica somministrazione orale.

5) PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI

Per la prevenzione della candidiasi la dose raccomandata di ELAZOR (fluconazolo) è di 50-400 mg in monosomministrazione giornaliera, in relazione al rischio del paziente di sviluppare l'infezione micotica. Per i pazienti ad alto rischio, ovvero i pazienti che possono sviluppare una neutropenia profonda o prolungata, il dosaggio giornaliero raccomandato è di 400 mg in dose singola. La somministrazione di ELAZOR (fluconazolo) dovrà iniziare diversi giorni prima della prevista insorgenza della neutropenia e proseguire per 7 giorni quando la conta dei neutrofili avrà raggiunto un valore superiore a 1000 cellule/mm³.

6) DERMATOMICOSI

Per le dermatomicosi, incluse *tinea pedis*, *corporis*, *cruris*, *pytiriasis versicolor* e le infezioni cutanee da *Candida*, la dose usuale è di 50-100 mg al dì in unica somministrazione per 2-4 settimane di terapia. La *tinea pedis* può richiedere un trattamento fino a 6 settimane.

7) MICOSI ENDEMICHE PROFONDE

Per le infezioni micotiche endemiche profonde il farmaco deve essere somministrato in base allo schema seguente:

Tipo di infezione	Dosaggio	Durata del trattamento
COCCIDIOIDOMICOSI	200 - 400 mg	11 - 24 mesi
PARACOCCIDIOIDOMICOSI	200 - 400 mg	2 - 17 mesi
SPOROTRICOSI	200 - 400 mg	1 - 16 mesi
ISTOPLASMOSI	200 - 400 mg	3 - 17 mesi

Uso nei bambini

Come per le infezioni negli adulti, la durata del trattamento si basa sulla risposta clinica e micologica. ELAZOR (fluconazolo) si somministra in dose singola giornaliera.

Per i bambini con compromissione della funzionalità renale, vedere il dosaggio riportato al paragrafo "Uso in pazienti con insufficienza renale" alla sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.

Bambini di età superiore alle quattro settimane di vita

La dose raccomandata per la candidiasi delle mucose è di 3 mg/kg/die. Una dose di carico pari a 6 mg/kg/die può essere usata il primo giorno per raggiungere più rapidamente lo *steady-state*.

Per il trattamento della candidiasi sistemica e delle infezioni criptococciche, la dose raccomandata è di 6-12 mg/kg/die, in funzione della gravità della patologia.

Per la profilassi di infezioni fungine nei pazienti immunocompromessi considerati a rischio a causa della neutropenia provocata da chemioterapia citotossica o radioterapia, il dosaggio raccomandato è di 3-12 mg/kg/die in funzione dell'estensione e della durata della neutropenia indotta (vedere dosaggio negli adulti).

Nei bambini non deve essere superata la dose massima giornaliera di 400 mg.

Bambini entro le prime quattro settimane di vita

I neonati eliminano il fluconazolo più lentamente. Nelle prime due settimane di vita bisogna usare lo stesso dosaggio in mg/kg dei bambini delle altre fasce di età, ma la somministrazione deve avvenire ogni 72 ore. Durante la 3a e la 4a settimana di vita si deve somministrare lo stesso dosaggio ogni 48 ore. Nei neonati a termine ci sono pochi dati di farmacocinetica a supporto di questa posologia (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Nei neonati entro le prime due settimane di vita non bisogna superare il dosaggio di 12 mg/kg ogni 72 ore, mentre in quelli tra la 3a e la 4a settimana di vita non si deve superare la dose di 12 mg/kg ogni 48 ore.

La farmacocinetica del fluconazolo nei bambini con insufficienza renale non è stata studiata.

Uso negli anziani

Se non c'è evidenza di compromissione renale, si usa il dosaggio normalmente raccomandato. Per i pazienti con alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 50 ml/min), il dosaggio deve essere regolato in base allo schema indicato nella sezione 4.4.

SOMMINISTRAZIONE

ELAZOR (fluconazolo) può essere somministrato sia per via orale che per via endovenosa mediante infusione la cui velocità non deve essere superiore a 10 ml/minuto, mentre la scelta della via di somministrazione dipenderà dalle condizioni cliniche del paziente. Nel passare dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale, o viceversa, non è necessario modificare il dosaggio giornaliero.

MODO DI SOMMINISTRAZIONE

La velocità di infusione non deve essere superiore a 10 ml/minuto. ELAZOR (fluconazolo) soluzione per infusione è formulato in soluzione di cloruro di sodio 0.9%; ogni 200 mg (flacone da 100 ml) contengono 15 mmoli di Na⁺ e Cl⁻. Poiché il prodotto è disponibile diluito in soluzione salina, va ben considerata la percentuale di liquido somministrato per i pazienti che richiedono restrizione di sodio o di liquido. ELAZOR (fluconazolo) soluzione per infusione è compatibile con la somministrazione dei seguenti liquidi:

- a) Destrosio 20%
- b) Soluzione di Ringer

- c) Soluzione di Hartmann
- d) Cloruro di potassio in destrosio
- e) Bicarbonato di sodio 4,2%
- f) Aminofusina
- g) Soluzione per dialisi peritoneale
- h) Soluzione salina normale

ELAZOR (fluconazolo) soluzione per infusione può essere somministrato utilizzando una preesistente via d'accesso endovenosa con una delle soluzioni sopra elencate. Sebbene non siano state notate incompatibilità specifiche, si sconsiglia di miscelare altri farmaci prima dell'infusione.

Per informazioni sulle formulazioni orali, vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

4.3 **Controindicazioni**

Il fluconazolo non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ai composti azolici correlati.

La somministrazione concomitante di terfenadina è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con fluconazolo a dosi multiple ≥ 400 mg/die, sulla base dei risultati di uno studio di interazione con dosi multiple. La somministrazione concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati tramite l'enzima CYP3A4, come cisapride, astemizolo, pimozide e chinidina, è controindicata nei pazienti sottoposti a terapia con fluconazolo (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

4.4 **Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

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

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

I pazienti che nel corso della terapia con fluconazolo evidenziano alterazioni della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati per la possibile insorgenza di danni epatici più gravi. Nel caso si manifestassero segni o sintomi clinici di disturbi epatici attribuibili al farmaco la terapia con fluconazolo dovrà essere sospesa.

In corso di terapia con fluconazolo si sono verificati solo rari episodi di reazioni cutanee esfoliative tra cui la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica; i pazienti 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.

La somministrazione concomitante di fluconazolo a dosi inferiori a 400 mg/die e terfenadina deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Come con altri azoli, in rari casi è stata segnalata anafilassi.

Alcuni azoli, incluso il fluconazolo, sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma. Durante la fase successiva alla commercializzazione del prodotto, nei pazienti che assumevano fluconazolo si sono raramente presentati casi 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 potevano aver contribuito alle anomalie del ritmo.

Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti che presentano queste potenziali condizioni di proaritmia.

Il fluconazolo inibisce potentemente il citocromo CYP2C9 e inibisce moderatamente il citocromo CYP3A4. I pazienti trattati con fluconazolo in terapia concomitante con farmaci che hanno una stretta finestra terapeutica e sono metabolizzati attraverso il CYP2C9 e il CYP3A4 devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

USO IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE

ELAZOR (fluconazolo) viene eliminato immodificato principalmente attraverso le urine. Non sono necessari adattamenti quando si effettua una terapia in unica dose.

Quando invece si effettua una terapia con dosi ripetute nei pazienti con insufficienza renale (inclusi i bambini), dovrà essere somministrata una dose iniziale di carico compresa tra 50 mg e 400 mg; successivamente, il dosaggio giornaliero (a seconda dell'indicazione) dovrà essere modificato in base allo schema seguente:

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

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'uso concomitante dei seguenti medicinali è controindicato:

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

Terfenadina: in seguito al verificarsi di gravi episodi di disritmia conseguente al protrarsi dell'intervallo QTc in pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri azoli antimicotici 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 Controindicazioni). 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.

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

L'uso concomitante dei seguenti medicinali non è raccomandato:

Eritromicina: L'uso concomitante di fluconazolo ed eritromicina potrebbe aumentare il rischio di cardiotossicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta) e quindi morte cardiaca improvvisa. L'uso di questi due farmaci in associazione deve pertanto essere evitato.

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

Effetti di altri medicinali sul fluconazolo

Idroclorotiazide: nel corso di uno studio di interazione farmacocinetica condotto su volontari sani che assumevano il fluconazolo, la co-somministrazione di dosi multiple di idroclorotiazide ha comportato un incremento del 40% delle concentrazioni plasmatiche del fluconazolo. Un effetto di questa entità

non richiede una modificazione del regime posologico del fluconazolo nei soggetti in terapia concomitante con farmaci diuretici; tuttavia il medico dovrà tenere conto di questa eventualità.

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

Effetti del fluconazolo su altri farmaci

Il fluconazolo è un potente inibitore dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP) e un moderato inibitore dell'isoenzima CYP3A4. Oltre alle interazioni osservate/documentate riportate qui di seguito esiste il rischio di aumenti delle concentrazioni plasmatiche di altri composti metabolizzati dagli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 somministrati in associazioni 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: Uno studio ha evidenziato una riduzione della clearance e del volume di distribuzione nonché il prolungamento del $t_{1/2}$ dell'alfentanil a seguito di trattamento concomitante con il fluconazolo. Un possibile meccanismo d'azione è l'inibizione del CYP3A4 da parte del fluconazolo. Potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico dell'alfentanil.

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

Anfotericina B: la somministrazione concomitante di fluconazolo e anfotericina 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: Nel corso di uno studio di interazione condotto su volontari sani di sesso maschile, il fluconazolo ha comportato un prolungamento del tempo di protrombina (12%) in seguito alla somministrazione di warfarin. Nell'esperienza post-marketing, come per altri antimicotici triazolici, 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. Il tempo di protrombina nei pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici deve essere attentamente monitorato. Potrebbe anche risultare necessario un aggiustamento posologico del warfarin.

Azitromicina: uno studio randomizzato, in aperto, 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 significativa tra il fluconazolo e l'azitromicina.

Benzodiazepine (effetto rapido): a seguito della somministrazione concomitante di midazolam per via orale e di fluconazolo, sono stati registrati notevoli incrementi delle concentrazioni di midazolam ed effetti psicomotori. L'effetto sul midazolam sembra essere più pronunciato a seguito di somministrazione orale di fluconazolo rispetto al fluconazolo somministrato per via endovenosa. Nel caso in cui nei pazienti in trattamento con ELAZOR (fluconazolo) sia necessaria una terapia concomitante di benzodiazepine, è opportuno considerare una diminuzione del dosaggio delle benzodiazepine e un adeguato monitoraggio del paziente.

Il fluconazolo aumenta l'AUC del triazolam (dose singola) di circa il 50%, la Cmax del 20-32% e incrementa il $t_{1/2}$ del 25-50% a causa dell'inibizione del metabolismo del triazolam. Potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico del triazolam.

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

Calcio-antagonisti: alcuni calcio-antagonisti della diidropiridina (nifedipina, isradipina, amlodipina 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 Cmax 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.

Ciclosporina: Il fluconazolo aumenta significativamente la concentrazione e l'AUC della ciclosporina. I due farmaci possono essere usati in associazione, riducendo il dosaggio della ciclosporina in base alla concentrazione della ciclosporina stessa.

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

Fentanil: E' stato segnalato un caso fatale di possibile interazione tra fentanil e fluconazolo.

Secondo l'autore il paziente è morto per intossicazione da fentanil. Inoltre in uno studio cross-over randomizzato con dodici volontari sani, è risultato che il fluconazolo ha ritardato significativamente l'eliminazione del fentanil. Elevate concentrazioni di fentanil possono portare a depressione respiratoria.

Alofantrina: Il fluconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di alofantrina a causa dell'effetto inibitorio sul CYP3A4.

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

Losartan: Il fluconazolo inibisce il metabolismo del losartan rispetto al suo metabolita attivo (E-3174), il quale è alla base di gran parte dell'attività antagonista con i recettori dell'angiotensina II che si verifica durante il trattamento con losartan. Bisogna sottoporre i pazienti a un monitoraggio continuo della pressione arteriosa.

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

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): La Cmax 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 Cmax 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). E' raccomandato il monitoraggio frequente degli eventi avversi e della tossicità in correlazione ai FANS. Potrebbero essere necessarie modifiche al dosaggio dei FANS.

Contraccettivi orali: sono stati condotti tre 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 clinicamente rilevanti nei livelli dei due ormoni nei pazienti in terapia con fluconazolo 50 mg, laddove le AUC dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel nel gruppo che assumeva fluconazolo 200 mg 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.

Fenitoina: Il fluconazolo inibisce il metabolismo epatico della fenitoina. Nel caso di somministrazione concomitante, è necessario monitorare le concentrazioni sieriche della fenitoina per evitare tossicità della fenitoina.

Prednisone: E' stato segnalato il caso di un paziente trapiantato al fegato in trattamento con prednisone che ha sviluppato insufficienza adrenocortinale acuta, dopo interruzione di un 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 prednisolone devono essere attentamente monitorati per la possibile comparsa di insufficienza adrenocorticale dopo interruzione del fluconazolo.

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

Saquinavir: Il fluconazolo aumenta l'AUC del saquinavir di circa il 50%, la Cmax di circa il 55% e riduce la clearance del saquinavir di circa il 50%, a causa dell'inibizione del metabolismo epatico del saquinavir da parte del CYP3A4 e dell'inibizione della glicoproteina-P. Potrebbero essere necessarie modifiche al dosaggio del saquinavir.

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 delle concentrazioni e degli effetti.

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

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

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

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

Vitamina A: In un caso segnalato su un paziente in terapia concomitante con acido tutto trans-retinoico (una forma acida della vitamina A) e fluconazolo, si sono sviluppati effetti indesiderati a livello del

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 sul sistema nervoso centrale.

Zidovudina: Il fluconazolo aumenta la C_{max} e l'AUC della zidovudina rispettivamente dell'85% e del 75%, 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.

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative durante la somministrazione contemporanea di fluconazolo e alimenti, cimetidina o antiacidi. Inoltre in pazienti sottoposti ad irradiazione totale del corpo per trapianto di midollo non sono state riscontrate variazioni clinicamente significative nell'assorbimento del fluconazolo.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

Gravidanza

I dati risultanti da diverse centinaia di donne incinte trattate con dosaggi standard di fluconazolo (<200 mg/die), somministrati a dosi singole o ripetute nel corso del primo trimestre, non hanno mostrato effetti indesiderati a carico del feto.

Nei neonati le cui madri erano sottoposte a terapia con alti dosaggi di fluconazolo (400-800 mg/die) per coccidioidomicosi per un periodo ≥ 3 mesi, sono state riportate anomalie congenite multiple. Il rapporto tra l'uso del fluconazolo e tali eventi non è chiaro.

Studi negli animali mostrano effetti teratogeni.

L'uso del prodotto durante la gravidanza deve comunque essere limitato ai casi di infezioni micotiche gravi o potenzialmente ad andamento cronico quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i possibili rischi per il feto.

Allattamento

I livelli di fluconazolo raggiunti nel latte materno sono simili a livelli plasmatici; pertanto si sconsiglia l'uso del prodotto durante l'allattamento.

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

Se si guidano veicoli o si azionano macchinari, bisogna tenere in considerazione che occasionalmente possono verificarsi capogiri o convulsioni.

4.8 Effetti indesiderati

Il fluconazolo è generalmente ben tollerato.

In alcuni pazienti, in particolare in quelli affetti da gravi patologie quali l'AIDS o il cancro, sono state osservate alterazioni della funzionalità epatica, renale o ematologica durante trattamento con fluconazolo e farmaci di confronto (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego), ma il significato clinico e la correlazione con il trattamento sono incerti.

Durante il trattamento con fluconazolo sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati, con le frequenze seguenti: molto comune ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($> 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definitiva sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per apparati e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Agranulocitosi, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Ipokaliemia
	Raro	Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, sonnolenza
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Convulsioni, capogiri, parestesia, alterazione del gusto
	Raro	Tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	Raro	Torsioni di punta, prolungamento del QT
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
	Non comune	Dispepsia, flatulenza, secchezza delle fauci
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento dell'alanina amino transferasi, aumento

		dell'aspartato amino transferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica
	Non comune	Colestasi, ittero, aumento della bilirubina
	Raro	Insufficienza epatica, necrosi epatocellulare, epatite, danno epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash
	Non comune	Prurito, orticaria, aumento della sudorazione, eruzione da farmaci
	Raro	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematosa generalizzata acuta, dermatite esfoliativa, angioedema, edema facciale, alopecia
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Fatica, malessere, astenia, febbre

Popolazione pediatrica

La tipologia e l'incidenza degli effetti indesiderati e delle alterazioni dei parametri di laboratorio riscontrati nel corso degli studi clinici pediatrici, sono paragonabili a quelli osservati negli adulti.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Il fluconazolo viene escreto in massima parte attraverso le urine; una diuresi forzata probabilmente aumenta la percentuale di eliminazione. Una seduta di emodialisi di 3 ore diminuisce i livelli plasmatici di circa il 50%.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici
Codice ATC: J02AC01

ELAZOR (fluconazolo), agente antimicotico triazolico, è un potente inibitore specifico della sintesi degli steroli fungini.

ELAZOR (fluconazolo), somministrato oralmente o per via endovenosa, si è dimostrato attivo in una vasta gamma di infezioni fungine in modelli animali. La sua attività è stata dimostrata verso micosi opportunistiche, come quelle da *Candida spp.* comprese le candidiasi sistemiche nell'animale immunocompromesso; da *Criptococcus neoformans* (comprese le infezioni intracraniche), da *Microsporium spp.* e da *Tricophyton spp.* ELAZOR (fluconazolo) si è anche dimostrato attivo in micosi endemiche in modelli animali, comprese quelle da *Blastomices dermatitidis* e da *Coccidioides immitis* (incluse le infezioni intracraniche) e da *Istoplasma capsulatum* in animali normali ed immunocompromessi.

ELAZOR (fluconazolo) appare altamente specifico per gli enzimi fungini dipendenti dal citocromo P-450.

E' stato dimostrato che ELAZOR (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. 200/400 mg al giorno di fluconazolo non hanno provocato nessun effetto clinicamente significativo sui livelli di steroidi endogeni o sulla risposta alla stimolazione con ACTH in maschi volontari sani. Studi sull'interazione con l'antipirina dimostrano che ELAZOR (fluconazolo) 50 mg in dose singola o in dosi multiple non altera il suo metabolismo.

Farmacodinamica nei bambini

L'efficacia di ELAZOR (fluconazolo) nella *tinea capitis* è stata analizzata in 2 studi clinici controllati randomizzati di confronto tra fluconazolo e griseofulvina, effettuati su un totale di 878 pazienti. Somministrato a dosi di 6 mg/kg/die per 6 settimane il fluconazolo non si è dimostrato superiore alla griseofulvina al dosaggio di 11 mg/kg/die per 6 settimane. Il successo clinico complessivo alla 6a settimana è risultato basso in tutti i gruppi di trattamento (fluconazolo 6 settimane: 18,3%; fluconazolo 3 settimane: 14,7%; griseofulvina: 17,7%). Questi risultati non sono in contrasto con la storia naturale della *tinea capitis* in assenza di terapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Somministrato per via orale, ELAZOR (fluconazolo) è ben assorbito, avendo una biodisponibilità sistemica superiore al 90% dei livelli raggiunti dopo somministrazione per via endovenosa. Sia nel paziente adulto che nel bambino, l'assorbimento non è modificato dalla contemporanea assunzione di cibo e i picchi di concentrazione plasmatica a digiuno si raggiungono dopo un periodo compreso tra i 30 e i 90 minuti dall'assunzione.

Nell'adulto l'emivita plasmatica è di circa 30 ore e il 90% del livello di *steady-state* si raggiunge dopo 4 o 5 giorni di ripetute monosomministrazioni giornaliere con un volume di distribuzione di 700 ml/kg paragonabile alla quantità totale di acqua corporea.

Sia nel bambino che nell'adulto le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

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. Il legame con le proteine plasmatiche è basso (12%).

ELAZOR (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 ELAZOR (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 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 ELAZOR (fluconazolo) nello strato corneo al 7° giorno di terapia era di 23,4 µg/g e 7 giorni dopo la somministrazione della 2^a dose i livelli erano ancora pari a 7,1 µg/g.

E' stato condotto uno studio per confrontare le concentrazioni di fluconazolo nella saliva e nel plasma, in seguito ad una singola somministrazione di 100 mg di fluconazolo sospensione orale trattenuta nel cavo orale per 2 minuti e poi deglutita, con le concentrazioni raggiunte dopo assunzione di una capsula da 100 mg. La massima concentrazione della sospensione orale nella saliva, rilevata 5 minuti dopo l'ingestione, è stata 182 volte maggiore della corrispondente concentrazione massima raggiunta in seguito alla somministrazione della capsula; tale concentrazione è stata raggiunta 4 ore dopo l'ingestione. Dopo circa 4 ore le concentrazioni delle due formulazioni nella saliva erano sovrapponibili. Il valore medio dell'AUC (0-96) nella saliva, rilevato dopo l'impiego della sospensione orale era, significativamente superiore rispetto a quello ottenuto dopo la somministrazione della capsula. Non sono state invece osservate differenze significative tra le due formulazioni relativamente alla percentuale di eliminazione dalla saliva o ai parametri di farmacocinetica plasmatica.

La via di eliminazione principale è quella renale: circa l'80% della dose somministrata si ritrova immodificata nelle urine. La clearance di ELAZOR (fluconazolo) è proporzionale a quella della creatinina. Non c'è evidenza di metaboliti circolanti.

Il prolungato tempo di emivita plasmatica di ELAZOR (fluconazolo) sia nell'adulto che nel bambino rende possibile l'impiego del farmaco in una sola somministrazione giornaliera nel trattamento di tutte le infezioni fungine.

Farmacocinetica nei bambini

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

Dopo somministrazione di fluconazolo a dosi pari a 2-8 mg/kg a bambini di età compresa tra 9 mesi e 15 anni, è stata osservata una AUC di circa 38 mcg·h/ml per dosi di 1 mg/kg. L'emivita media di eliminazione plasmatica del fluconazolo variava tra le 15 e le 18 ore e il volume di distribuzione dopo somministrazione di dosi multiple è risultato pari a circa 880 ml/kg. Dopo singola somministrazione è stata riscontrata una più elevata emivita di eliminazione, 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 era di 271 mcg·h/ml (range di 173-385), per aumentare poi, il settimo giorno, fino a un valore medio di 490 mcg·h/ml (range di 292-734) e diminuire invece, il tredicesimo giorno, al valore medio di 360 mcg·h/ml (range di 167-566). Il primo giorno il volume di distribuzione era di 1183 ml/kg (range di 1070-1470), per aumentare poi nel tempo fino a raggiungere un valore medio di 1184 ml/kg (range di 510-2130) il settimo giorno, e di 1328 ml/kg (intervallo 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_{max} di 1,54 mcg/ml è stata registrata a 1,3 ore dalla somministrazione.

L'AUC media era di $76,4 \pm 20,3$ mcg·h/ml e l'emivita media era di 46,2 ore. Questi valori dei parametri farmacocinetici sono più alti degli analoghi valori riportati per i giovani volontari sani di sesso maschile. La somministrazione concomitante di diuretici non ha alterato in modo significativo l'AUC o la C_{max} . Inoltre, la clearance della creatinina (74 ml/min), la percentuale di farmaco 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.

Mettendo su un grafico, per ogni soggetto trattato, i valori dell'emivita verso la clearance della creatinina e confrontando con la curva emivita prevista-clearance della creatinina derivata da soggetti normali e da soggetti con vari gradi di insufficienza renale, si è dimostrato che 21 dei 22 soggetti cadevano all'interno del 95% dell'intervallo di confidenza della curva emivita prevista-clearance della creatinina.

Questi risultati sono in linea con l'ipotesi che i più alti parametri di farmacocinetica osservati nei soggetti anziani rispetto ai giovani volontari sani di sesso maschile sono dovuti alla diminuzione della funzionalità renale dovuta all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi

ELAZOR (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

ELAZOR (fluconazolo) con o senza attivazione metabolica è risultato negativo ai test per la mutagenesi in 4 ceppi di *S. typhimurium* e nel linfoma sperimentale del topo L5178Y. Studi di citogenetica *in vivo* (cellule del midollo osseo murino, a seguito di somministrazione orale di fluconazolo) e *in vitro* (linfociti umani esposti a una quantità di fluconazolo pari a 1000 µg/ml) non hanno evidenziato alcuna mutazione cromosomica.

Compromissione della fertilità

ELAZOR (fluconazolo) non ha influito sulla fertilità dei topi maschi o femmine trattati oralmente con dosi giornaliere di 5, 10 o 20 mg/kg o con dosi parenterali di 5, 25 o 75 mg/kg, anche se l'inizio del parto è stato leggermente ritardato con dosi di 20 mg/kg per via orale. In uno studio perinatale nei ratti con somministrazione endovenosa a 5, 20 e 40 mg/kg, sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune ratte gravide a 20 mg/kg (circa 5-15 volte il dosaggio umano consigliato) e a 40 mg/kg, ma non a 5 mg/kg. Ai disturbi del parto ha fatto seguito un leggero aumento del numero dei nati morti e una diminuzione della sopravvivenza neonatale a questi dosaggi. Gli effetti sul parto dei ratti sono in linea con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Nelle donne sottoposte a terapia con ELAZOR (fluconazolo) non si è verificato un tale disturbo ormonale (vedi sezione 5.1).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio, Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Vedere sezione 4.2.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non applicabile.

6.5 Natura, contenuto del contenitore e prezzo

ELAZOR 100 mg/50 ml soluzione per infusione: flacone da 100 mg/50 ml di fluconazolo € 18,60

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere sezione 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Avantgarde S.p.A.
Via Pontina km 30,400 – 00040 Pomezia (RM)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELAZOR 100 mg/50 ml Soluzione per infusione: n. 027268034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

Autorizzazione: Giugno 1989

Rinnovo: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2014

ST 110