

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

SOMMINISTRAZIONE

DIFLUCAN (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.

Per informazioni sulle altre formulazioni, vedere il relativo Foglio Illustrativo.

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%.

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva di DIFLUCAN avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI DIFLUCAN, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, DIFLUCAN può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

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 "Avvertenze speciali"), 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 (≥1/10); comune (≥1/100 to <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10000, <1/10000); molto raro (>1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita 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	Iperpotassiemia
	Raro	Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insomnia, 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 aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, 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	Raro
	Non comune	Prurito, orticaria, aumento della sudorazione, eruzione
	Raro	Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematosa generalizzata acuta, dermatite esfoliativa, angioedema, edema facciale, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico 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.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Per le capsule non sono previste speciali precauzioni per la conservazione. Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Ogni capsula contiene:

Principio attivo:

Fluconazolo 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

Eccipienti:

Lattosio, Amido di mais, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato, Sodio laurilsolfato.

Gli opercoli utilizzati per le capsule contengono:

Capsule da 50 mg e 150 mg: Gelatina, Indigotina (E132), Titanio diossido (E171).

Capsule da 100 mg: Gelatina, Titanio diossido (E171).

Capsule da 200 mg: Gelatina, Eritrosina (E127), Indigotina (E132), Titanio diossido (E171).

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

DIFLUCAN 50 mg capsule rigide: blister contenente 7 capsule da 50 mg di fluconazolo.

DIFLUCAN 100 mg capsule rigide: blister contenente 10 capsule da 100 mg di fluconazolo.

DIFLUCAN 150 mg capsule rigide: blister contenente 2 capsule da 150 mg di fluconazolo.

DIFLUCAN 200 mg capsule rigide: blister contenente 7 capsule da 200 mg di fluconazolo.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

PRODUTTORE

Pfizer PGM
Zone Industrielles, 29 Route des Industries - 37530 Poce-sur-Cisse, Francia

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

10 settembre 2009



® Marchio Registrato della PFIZER Inc. - N.Y. (USA)

DIFLUCAN®

50 - 100 - 150 - 200 mg capsule rigide

fluconazolo

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antimicotici per uso sistemico; derivati triazolici.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

1) **CRYPTOCOCCOSI:** DIFLUCAN (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 broncopulmonari 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:** è 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 *pyttriasis versicolor* e nel trattamento delle candidiasi cutanee.

7) **MICOSI ENDEMICHE PROFONDE:** coccidioidomicosi, paracoccidioidomicosi, sporotricosi ed istoplasmosi nei pazienti immunocompetenti.

Uso nei bambini
DIFLUCAN (fluconazolo) non deve essere usato per la *tinea capitis*.

CONTRAINDICAZIONI

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 "Avvertenze speciali" "interazioni").

PRECAUZIONI PER L'USO
Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con alterazioni della funzionalità epatica (vedere paragrafo "Avvertenze speciali").

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

Il fluconazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale (vedere anche paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione").

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

L'uso concomitante dei seguenti medicinali è controindicato:

Cisapride: Sono stati riportati casi di eventi cardiaci tra cui torsioni di punta in pazienti sottoposti a somministrazione concomitante di fluconazolo e cisapride. Uno studio controllato ha riportato che una somministrazione

concomitante di 200 mg di fluconazolo una volta al giorno e 20 mg di cisapride quattro volte al giorno porta ad un aumento significativo dei livelli plasmatici di cisapride ed un prolungamento dell'intervallo QT. La somministrazione contemporanea di cisapride e fluconazolo è controindicata (vedere paragrafo "Controindicazioni").

Terfenadina: In seguito al verificarsi di gravi episodi di distritmia 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 "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 di 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 cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta) e quindi di morte cardiaca improvvisa. L'uso di questi due farmaci in associazione deve pertanto essere evitato.

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 condotto su volontari sani che assumevano il fluconazolo, la cosomministrazione 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 medicinali

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 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 "Controindicazioni").

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 la S-amitriptilina possono essere misurate all'inizio della terapia concomitante e dopo una settimana di trattamento. Se necessario, il dosaggio dell'amitriptilina/nortriptilina deve essere aggiustato.

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,

