

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fungustatin 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
Fungustatin 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 10 mg φλουκοναζόλης.
Έκδοχα με γνωστές δράσεις: 0,58 γραμμάρια σακχαρόζης, 1,13 mg νατρίου και 2,38 mg βενζοϊκού νατρίου ανά ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος.

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 40 mg φλουκοναζόλης.
Έκδοχα με γνωστές δράσεις: 0,55 γραμμάρια σακχαρόζης και 2,38 mg βενζοϊκού νατρίου ανά ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις για πόσιμο εναιώρημα που παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι μετά την ανασύσταση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fungustatin ενδείκνυται στις παρακάτω μυκητιασικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Fungustatin ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των:

- Κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κοκκιδιοειδομυκητίασης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Διηθητικής καντιντίασης.
- Καντιντίασης των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένων της στοματοφαρυγγικής και οισοφαγικής καντιντίασης, της καντιντουρίας και της χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιντίασης.
- Χρόνιας ατροφικής στοματικής καντιντίασης (στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχιών), εάν η οδοντική υγιεινή ή η τοπική θεραπεία δεν είναι επαρκείς.
- Κολπικής καντιντίασης, οξείας ή υποτροπιάζουσας, όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Καντιντιασικής βαλαντίτιδας όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Δερματομυκητιάσεων που περιλαμβάνουν τη *δερματοφυτία των ποδών*, τη *δερματοφυτία του ψιλού δέρματος*, τη *δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών*, την *ποικιλόχρου πιτυρίαση* και δερματικές λοιμώξεις οφειλόμενες στην *Candida*, όταν ενδείκνυται η συστηματική θεραπεία.
- *Δερματοφυτίας των ονύχων (ονυχομυκητίαση)* όταν άλλοι παράγοντες δεν θεωρούνται κατάλληλοι.

Το Fungustatin ενδείκνυται σε ενήλικες για την προφύλαξη από:

- Υποτροπή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισής της.
- Υποτροπή στοματοφαρυγγικής ή οισοφαγικής καντιντίασης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής.
- Να μειώσουν την επίπτωση της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίασης (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).
- Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή σε ασθενείς υπό Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Βλαστικών Κυττάρων (βλ. παράγραφο 5.1)).

Το Fungustatin ενδείκνυται σε νεογέννητα βρέφη, βρέφη, νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών:

Το Fungustatin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων (στοματοφαρυγγική, οισοφαγική), της διηθητικής καντιντίασης, της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και για την προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Το Fungustatin μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει πριν τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, ωστόσο, αμέσως μετά τη λήψη των ανωτέρω αποτελεσμάτων, η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση πρέπει να καθορίζεται με βάση τη φύση και τη βαρύτητα της μυκητιασικής λοίμωξης. Για τις μορφές λοιμώξεων που απαιτούν χορήγηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου οι κλινικές παράμετροι ή οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείξουν υποχώρηση της ενεργού μυκητιασικής λοίμωξης. Η ανεπαρκής χρονική διάρκεια της θεραπείας δύναται να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργού λοίμωξης.

Ενήλικες

<u>Ενδείξεις</u>		<u>Δοσολογία</u>	<u>Διάρκεια της Θεραπείας</u>
Κρυπτοκόκκωση	- Θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.	Δόση εφόδου: 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 200 mg έως μία φορά 400 mg ημερησίως	Συνήθως είναι τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες. Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 800 mg
	- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.	200 mg μία φορά ημερησίως	Επ' αόριστον σε ημερήσια δόση των 200 mg

Κοκκιδιοειδομυκητίαση		200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως	11 έως 24 μήνες ή και περισσότερο με βάση τον ασθενή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ημερήσια δόση των 800 mg για κάποιες λοιμώξεις και ειδικά για μηνιγγοκή νόσο.
Διθητική καντιντίαση		Δόση εφόδου: 800 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 400 mg μία φορά ημερησίως	Γενικά, η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας της καντινταιμίας είναι για 2 εβδομάδες μετά τα πρώτα αρνητικά αποτελέσματα της καλλιέργειας αίματος και της υποχώρησης των σημείων και συμπτωμάτων που οφείλονται στην καντινταιμία.
Θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως	7 έως 21 ημέρες (μέχρι η στοματοφαρυγγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Οισοφαγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως	14 έως 30 ημέρες (μέχρι η οισοφαγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Καντιντουρία	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως	7 έως 21 ημέρες. Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Χρόνια ατροφική καντιντίαση	50 mg μία φορά ημερησίως	14 ημέρες

	- Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση	50 mg έως 100 mg μία φορά ημερησίως	Έως 28 ημέρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους βάσει τόσο της σοβαρότητας της λοίμωξης ή της υποκείμενης ανοσοκαταστολής και της λοίμωξης
Πρόληψη υποτροπών καντιντίας των βλεννογόνων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ' αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
	- Οισοφαγική καντιντίαση	100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ' αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων	- Οξεία κολπική καντιντίαση - Καντινιασική βαλανίτιδα	150 mg	Άπαξ δόση
	- Θεραπεία και προφύλαξη της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίας (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).	150 mg κάθε τρίτη ημέρα για συνολικά 3 δόσεις (ημέρα 1, 4, και 7) και στη συνέχεια δόση συντήρησης 150 mg μία φορά την εβδομάδα	Δόση συντήρησης: 6 μήνες.
Δερματομυκητιάσεις	- δερματοφυτία των ποδών - δερματοφυτία του ψιλού δέρματος - δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών - λοιμώξεις που οφείλονται σε <i>Candida</i>	150 mg μία φορά την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες, για τη δερματοφυτία των ποδών μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία για έως 6 εβδομάδες
	- ποικιλόχρους πιτυρίαση	300 mg έως 400 mg μία φορά την εβδομάδα	1 έως 3 εβδομάδες
		50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες

	- <i>δερματοφυτία των ονύχων (ονυχομυκητίαση)</i>	150 mg μία φορά την εβδομάδα	Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί (αναπτυχθεί υγιές νύχι). Η ανάπτυξη υγιών νυχιών στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών φυσιολογικά απαιτεί 3 με 6 μήνες και 6 με 12 μήνες, αντίστοιχα. Ωστόσο, ο ρυθμός ανάπτυξης μπορεί να ποικίλει σημαντικά από άτομο σε άτομο, ενώ εξαρτάται και από την ηλικία του ατόμου. Περιστασιακά, μετά την επιτυχή θεραπεία των μακροχρόνιων λοιμώξεων, τα νύχια μπορεί να παραμείνουν δύσμορφα.
Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία		200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως	Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει αρκετές ημέρες πριν από την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχιστεί για 7 ημέρες μετά την ανάρρωση από την ουδετεροπενία εφόσον ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξηθεί πάνω από 1000 ανά mm ³ .

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες

Η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλ. «*Νεφρική Δυσλειτουργία*»).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Fungustatin απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Σε χορήγηση άπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των παιδιών), πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση από 50 mg έως 400 mg, βάσει της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης για την ένδειξη. Μετά από αυτή την αρχική δόση εφόδου, η ημερήσια δόση (σύμφωνα με τις ενδείξεις) πρέπει να βασίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Ποσοστό συνιστώμενης δόσης
> 50	100%
≤ 50 (ασθενείς που δεν βρίσκονται σε αιμοδιύλιση)	50%

Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100% μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης
--	--

Οι ασθενείς υπό αιμοδιύλιση θα πρέπει να λαμβάνουν το 100% της συνιστώμενης δόσης μετά από κάθε αιμοδιύλιση. Τις ημέρες που δεν υπόκεινται σε αιμοδιύλιση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μία μειωμένη δόση σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης τους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Όπως και στην περίπτωση των ενηλίκων με παρόμοιες λοιμώξεις, η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην κλινική και μυκητολογική ανταπόκριση. Το Fungustatin χορηγείται ως μία ημερήσια δόση.

Για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλ. τη δοσολογία στην παράγραφο “*Νεφρική δυσλειτουργία*”. Η φαρμακοκινητική της φλουκοναζόλης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό με νεφρική ανεπάρκεια (για «Τελειόμηνα νεογνά» που συχνά εμφανίζουν κυρίως νεφρική ανωριμότητα παρακαλώ βλ. παρακάτω).

Βρέφη, νήπια και παιδιά (από 28 ημερών έως 11 ετών):

Ένδειξη	Δοσολογία	Συστάσεις
- Καντιντίαση των βλεννογόνων	Αρχική δόση: 6 mg/kg Επόμενη δόση: 3 mg/kg μία φορά ημερησίως	Η αρχική δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί την πρώτη ημέρα για ταχύτερη επίτευξη σταθεροποιημένων επιπέδων στο αίμα
- Διηθητική καντιντίαση - Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	Δόση: 6 έως 12 mg/kg μία φορά ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής	Δόση: 6 mg/kg μία φορά ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Προφύλαξη από <i>Candida</i> σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Δόση: 3 έως 12 mg/kg μία φορά ημερησίως	Εξαρτάται από την έκταση και τη διάρκεια της επαγόμενης ουδετεροπενίας (βλ. δοσολογία ενηλίκων)

Εφηβοι (από 12 έως 17 ετών):

Ανάλογα με το βάρος και την εφηβική ανάπτυξη, ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει την καταλληλότερη δοσολογία (για τους ενήλικες ή τα παιδιά). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι υψηλότερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Μία δόση των 100, 200 και 400 mg στους ενήλικες αντιστοιχεί σε δόση 3, 6 και 12 mg/kg στα παιδιά για την επίτευξη παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για την ένδειξη της καντιντίας των γεννητικών οργάνων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας για άλλες παιδιατρικές ενδείξεις περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. Εάν η θεραπεία της καντιντίας των γεννητικών οργάνων σε εφήβους (από 12 έως 17 ετών) είναι επιτακτική, η δοσολογία θα πρέπει να είναι παρόμοια με τη δοσολογία των ενηλίκων.

Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 27 ημερών):

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη αργά.

Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα για να υποστηρίξουν αυτή τη δοσολογία σε τελειόμηνα νεογνά (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιακή ομάδα	Δοσολογία	Συστάσεις
Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 14 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 72 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 72 ώρες
Τελειόμηνα νεογνά (από 15 έως 27 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 48 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 48 ώρες

Τρόπος χορήγησης

Το Fungustatin μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα (Καψάκια, Κόνις για Πόσιμο Εναιώρημα και Σιρόπι), είτε με ενδοφλέβια έγχυση (Διάλυμα για Έγχυση), ενώ η οδός χορήγησης εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης από ενδοφλέβια στην από του στόματος ή αντίθετα, δεν υπάρχει ανάγκη για αλλαγή της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου.

Ο ιατρός θα πρέπει να συνταγογραφήσει την πιο κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή και περιεκτικότητα, σύμφωνα με την ηλικία, το βάρος και τη δόση. Η φαρμακοτεχνική μορφή του καψακίου δεν είναι προσαρμοσμένη για χρήση σε βρέφη και μικρά παιδιά. Είναι διαθέσιμες από του στόματος υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές της φλουκοναζόλης, οι οποίες είναι πιο κατάλληλες για αυτό τον πληθυσμό.

Το Fungustatin μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Για οδηγίες για την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε την παράγραφο 6.6. Το ανασυσταθέν εναιώρημα, μετά την ανασύσταση, θα παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκαλιού.

Για τη μετατροπή της δόσης της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα από mg/ml σε ml/kg σωματικού βάρους για παιδιατρικούς ασθενείς, βλέπε την παράγραφο 6.6.

Για ενήλικες ασθενείς, υπολογίστε τη δόση σε ml προς χορήγηση σύμφωνα με τη δοσολογία που συνιστάται σε mg και την περιεκτικότητα του προϊόντος.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε συγγενή σκευάσματα αζολών ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τερφεναδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Fungustatin σε πολλαπλές δόσεις ανά ημέρα των 400 mg ή υψηλότερες με βάση τα αποτελέσματα μελέτης αλληλεπίδρασης πολλαπλών δόσεων. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 όπως η σισαπρίδη, η αστεμιζόλη, η πιμοζίδη, η κινιδίνη και η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής

Η φλουκοναζόλη έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής σε παιδιά.

Έχει δειχθεί ότι δεν είναι ανώτερη της γκριζεοφουλβίνης και το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν λιγότερο

από 20%. Επομένως το Fungustatin δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη *δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής*.

Κρυπτοκόκκωση

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία της κρυπτοκόκκωσης άλλων περιοχών (π.χ. αναπνευστική και υποδόρια κρυπτοκόκκωση) είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει τις δοσολογικές συστάσεις.

Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία άλλων μορφών ενδημικών μυκητιάσεων, όπως της *παρακοκκιδιοειδομυκητίασης*, της *λεμφοδερματικής σποροτρίχωσης* και της *ιστοπλάσμωσης* είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει ειδικές συστάσεις.

Νεφρικό σύστημα

Το Fungustatin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Η κετοκοναζόλη είναι γνωστό ότι προκαλεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια και αυτό το ενδεχόμενο, παρότι είναι σπάνιο, θα μπορούσε να ισχύει και στην περίπτωση της φλουκοναζόλης.

Για την επινεφριδιακή ανεπάρκεια που σχετίζεται με συγχρηγούμενη θεραπεία με πρεδνιζόνη, βλ. παράγραφο 4.5 «**Η επίδραση της φλουκοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**».

Σύστημα ήπατος και χοληφόρων

Το Fungustatin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Το Fungustatin έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη φλουκοναζόλη, δεν παρατηρήθηκε εμφανή συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, τη διάρκεια θεραπείας, το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με τη φλουκοναζόλη συνήθως είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς που παρουσιάζουν βιοχημικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρότερης ηπατικής βλάβης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής ηπατικής δράσης (σημαντική εξασθένιση, ανορεξία, επίμονη ναυτία, έμετος και ίκτερος). Η θεραπεία με φλουκοναζόλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί έναν γιατρό.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, έχουν συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η φλουκοναζόλη προκαλεί παράταση του διαστήματος QT μέσω αναστολής του ρεύματος του Επανορθωτικού Διαύλου Καλίου (Rectifier Potassium Channel current, I_{kr}). Η προκαλούμενη από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (όπως η αμιωδαρόνη) παράταση του διαστήματος QT μπορεί να ενισχυθεί μέσω της αναστολής του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (*torsades de pointes*) σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί Fungustatin. Αυτές οι αναφορές περιελάμβαναν βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου, όπως δομική καρδιακή νόσο, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίοι μπορεί να συνέβαλαν στην έκβαση. Οι ασθενείς με υποκαλιαιμία και προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (*torsades de pointes*).

Το Fungustatin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυναμικές προαρρυθμικές καταστάσεις.

Η συγχωρήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αλοφαντρίνη

Η αλοφαντρίνη έχει δείχθει ότι παρατείνει το διάστημα QT στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της φλουκοναζόλης με αλοφαντρίνη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σπάνια, ασθενείς έχουν εμφανίσει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κατά τη διάρκεια θεραπείας με φλουκοναζόλη. Ασθενείς που πάσχουν από AIDS είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εκδήλωση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανιστεί εξάνθημα που θεωρείται ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, πρέπει να διακοπεί η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο. Αν ασθενείς με διηθητικές/συστηματικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξανθήματα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με φλουκοναζόλη να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Υπερευαισθησία

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.3).

Κυτόχρωμα P450

Η φλουκοναζόλη είναι μέτριος αναστολέας του CYP2C9 και του CYP3A4. Η φλουκοναζόλη είναι επίσης ισχυρός αναστολέας του CYP2C19. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Fungustatin και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με μικρό θεραπευτικό εύρος που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.5).

Τερφεναδίνη

Η συγχωρήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως και τερφεναδίνης πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Έκδοχα

Το Fungustatin, κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσανοχή γλυκόζης-γαλακτόζης και ανεπάρκειας σουκράσης (σακχαράσης)-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Δόσεις των 10 ml περιέχουν 5,5 γραμμάρια ή παραπάνω σακχάρου. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να είναι βλαβερό για τα δόντια εάν χρησιμοποιηθεί για περιόδους μεγαλύτερες των 2 εβδομάδων.

Το Fungustatin, κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει βενζοϊκό νάτριο. Η φιάλη χωρητικότητας 60 ml περιέχει 83 mg βενζοϊκού νατρίου ανά φιάλη, τα οποία αντιστοιχούν σε 2,38 mg/ml. Η φιάλη χωρητικότητας 175 ml περιέχει 238 mg βενζοϊκού νατρίου ανά φιάλη, τα οποία αντιστοιχούν σε 2,38 mg/ml.

Το βενζοϊκό νάτριο μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινος χρωματισμός του δέρματος και των ματιών) σε νεογνήτα μωρά (ηλικίας μέχρι 4 εβδομάδων).

Με την ανασύσταση, το Fungustatin 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 1,13 mg νατρίου ανά ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 4,5% της κατά WHO συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου των 2 g για έναν ενήλικα.

Με την ανασύσταση, το Fungustatin 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 20 ml (μέγιστη συνιστώμενη δόση), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Σισαπρίδη: Έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων *torsades de pointes*, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σισαπρίδη. Μία μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης μία φορά την ημέρα και 20 mg σισαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σισαπρίδης στο πλάσμα και παράταση του διαστήματος QTc. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και σισαπρίδης (βλ. παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη: Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών δευτερογενών στην παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που λάμβαναν αντιμυκητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη. Μία μελέτη με δόσεις 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc. Μία άλλη μελέτη με δόσεις φλουκοναζόλης 400 και 800 mg ημερησίως έδειξε ότι ημερήσιες δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg ή μεγαλύτερες προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων της τερφεναδίνης στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός φλουκοναζόλης σε δόσεις των 400 mg ή μεγαλύτερες με τερφεναδίνη (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως με τερφεναδίνη πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Αστεμιζόλη: Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης με αστεμιζόλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αστεμιζόλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης στο πλάσμα που προκύπτουν μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αστεμιζόλης (βλ. παράγραφο 4.3).

Πιμοζίδη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με πιμοζίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της πιμοζίδης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και πιμοζίδης (βλ. παράγραφο 4.3).

Κινιδίνη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με κινιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της κινιδίνης. Η χρήση της κινιδίνης έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και κινιδίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Αλοφαντρίνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της αλοφαντρίνης, λόγω ανασταλτικής δράσης στο κυτόχρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση, η οποία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή:

Αμιωδαρόνη: Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αμιωδαρόνης ενδέχεται να αυξήσει την παράταση του διαστήματος QT. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση φλουκοναζόλης και αμιωδαρόνης, ιδίως με υψηλή δόση φλουκοναζόλης (800 mg).

Η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων οδηγεί στη λήψη προφυλάξεων και σε προσαρμογές της δόσης:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φλουκοναζόλη

Ριφαμπικίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και ριφαμπικίνης προκάλεσε μείωση κατά 25% της AUC και βράχυνση κατά 20% του χρόνου ημισείας ζωής της φλουκοναζόλης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και ριφαμπικίνη πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της φλουκοναζόλης.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι όταν η από του στόματος φλουκοναζόλη συγχωρηγείται με φαγητό, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή σε συνέχεια ολικής ακτινοβολίας του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική διαταραχή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης.

Υδροχλωροθειαζίδη: Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων υδροχλωροθειαζίδης σε υγιείς εθελοντές που λάμβαναν φλουκοναζόλη αύξησε τη συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στο πλάσμα κατά 40%. Μία επίδραση αυτού του μεγέθους δεν θα πρέπει να καθιστά αναγκαία μία αλλαγή του δοσολογικού σχήματος της φλουκοναζόλης σε άτομα που λαμβάνουν συγχωρηγούμενα διουρητικά.

Η επίδραση της φλουκοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η φλουκοναζόλη είναι μέτριος αναστολέας των ισοενζύμων 2C9 και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP). Η φλουκοναζόλη είναι επίσης, ένας ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19. Επιπρόσθετα με τις παρατηρηθείσες/τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP2C9, το CYP2C19 και το CYP3A4 όταν συγχωρηγούνται με φλουκοναζόλη. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτών των συνδυασμών, ενώ και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ενζυμική ανασταλτική επίδραση της φλουκοναζόλης διατηρείται για 4-5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη λόγω της μακράς ημιπεριόδου ζωής της (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλφεντανύλη: Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη (400 mg) και ενδοφλέβιας αλφεντανύλης (20 µg/kg) σε υγιείς εθελοντές, η AUC₁₀ της αλφεντανύλης διπλασιάστηκε, πιθανόν μέσω αναστολής του CYP3A4. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της αλφεντανύλης.

Αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη δράση της αμιτριπτυλίνης και της νορτριπτυλίνης. Η 5-νορτριπτυλίνη ή/και η S-αμιτριπτυλίνη μπορούν να μετρηθούν κατά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας και μετά από μία εβδομάδα. Η δοσολογία της αμιτριπτυλίνης/νορτριπτυλίνης πρέπει να προσαρμόζεται, αν κριθεί αναγκαίο.

Αμφοτερικίνη Β: Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και αμφοτερικίνης Β σε μολυσμένα φυσιολογικά και ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: μικρή αθροιστική αντιμυκητιασική δράση σε συστηματική λοίμωξη από *C. albicans*, καμία αλληλεπίδραση σε ενδοκρανιακή λοίμωξη από *Cryptococcus neoformans* και ανταγωνιστική δράση των δύο φαρμάκων σε συστηματική λοίμωξη από *Aspergillus fumigatus*. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες είναι άγνωστη.

Αντιπηκτικά: Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά έχουν αναφερθεί, όπως και με τις άλλες αντιμυκητιασικές αζόλες, αιμορραγικά συμβάματα (μώλωπες, επίσταξη, γαστρεντερική αιμορραγία, αιματουρία και μέλαινα) σε συσχέτιση με αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης παρατάθηκε έως και μέχρι 2 φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά ή αντιπηκτικά της κατηγορίας της ινδανεδιόνης ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή του αντιπηκτικού.

Βενζοδιαζεπίνες (βραχείας δράσης), δηλ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη: Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοναζόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Ταυτόχρονη λήψη 200 mg φλουκοναζόλης και 7,5 mg μιδαζολάμης από του

στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης κατά 3,7 και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως με 0,25 mg τριαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της τριαζολάμης κατά 4,4 και 2,3 φορές, αντίστοιχα. Σε ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη έχουν παρατηρηθεί ενισχυμένες και παρατεταμένες επιδράσεις της τριαζολάμης. Στην περίπτωση που απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μειωθεί η δοσολογία της βενζοδιαζεπίνης, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Καρβαμαζεπίνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της καρβαμαζεπίνης στον ορό κατά 30%. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από καρβαμαζεπίνη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της καρβαμαζεπίνης ανάλογα με τις μετρήσεις της συγκέντρωσης/επιδράσεις.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Ορισμένοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμιλοδιπίνη, βεραπαμίλη και φελοδιπίνη) μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τη συστηματική έκθεση στους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σελεκοξίμπη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης φλουκοναζόλης (200 mg ημερησίως) και σελεκοξίμπης (200 mg), η C_{max} και AUC της σελεκοξίμπης αυξήθηκαν κατά 68% και 134%, αντίστοιχα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της σελεκοξίμπης κατά το ήμισυ όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη.

Κυκλοφωσφαμίδη: Η συνδυασμένη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και φλουκοναζόλη αυξάνει τόσο τη χολερυθρίνη ορού όσο και την κρεατινίνη ορού. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη τον κίνδυνο αύξησης της χολερυθρίνης ορού και της κρεατινίνης ορού.

Φαιντανύλη: Αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό δηλητηρίασης με φαιντανύλη λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της φαιντανύλης και της φλουκοναζόλης. Επιπροσθέτως, είχεδειχθεί ότι σε υγιείς εθελοντές η φλουκοναζόλη καθυστέρησε σημαντικά την απέκκριση της φαιντανύλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φαιντανύλης μπορούν να οδηγήσουν σε αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον πιθανό κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της φαιντανύλης.

Αναστολείς της HMG CoA αναγωγής: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η φλουκοναζόλη συγχρηγείται με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή από το CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, ενώ θα πρέπει να παρακολουθείται και η κρεατινική κινάση. Η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση της κρεατινικής κινάσης ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης.

Ιμπρουτινίμπη: Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η φλουκοναζόλη αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ιμπρουτινίμπης στο πλάσμα και ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο τοξικότητας. Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση της ιμπρουτινίμπης σε 280 mg μία φορά ημερησίως (δύο καψάκια) για τη διάρκεια της χρήσης του αναστολέα και να παρέχετε στενή κλινική παρακολούθηση.

Ivacaftor: Η συγχρηγηση με το ivacaftor, έναν ενισχυτή του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), αύξησε την έκθεση σε ivacaftor κατά 3 φορές και την έκθεση σε hydroxymethyl-ivacaftor (M1) κατά 1,9 φορές. Συνιστάται μείωση της δόσης του ivacaftor σε 150 mg μία φορά ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A, όπως η φλουκοναζόλη και η ερυθρομυκίνη.

Ολαπαρίμπη: Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η φλουκοναζόλη αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ολαπαρίμπης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, περιορίστε τη δόση της ολαπαρίμπης σε 200 mg δύο φορές ημερησίως.

Ανοσοκατασταλτικά (δηλαδή κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους)

Κυκλοσπορίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση και την AUC της κυκλοσπορίνης. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με 200 mg ημερησίως φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη (2,7 mg/kg/ημέρα), υπήρξε αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης κατά 1,8 φορές. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειώνοντας τη δόση της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη συγκέντρωσή της.

Εβερόλιμους: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του εβερόλιμους στο πλάσμα, μέσω αναστολής του CYP3A4.

Σιρόλιμους: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμους στο πλάσμα προφανώς αναστέλλοντας το μεταβολισμό του μέσω του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμόζοντας τη δόση του σιρόλιμους ανάλογα με τις επιδράσεις/μετρήσεις της συγκέντρωσης.

Τακρόλιμους: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμους στον ορό έως 5 φορές λόγω της αναστολής του μεταβολισμού του μέσω του CYP3A4 στο έντερο. Δεν προκλήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές μεταβολές κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του τακρόλιμους. Τα αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Η δόση του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμους θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη συγκέντρωσή του.

Λοσαρτάνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της λοσαρτάνης προς το δραστικό της μεταβολίτη (E-31 74) που ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, ο οποίος παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοσαρτάνη. Θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς η πίεση του αίματος.

Μεθαδόνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση μεθαδόνης στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Η C_{max} και η AUC της φλουρβιπροφαίνης αυξήθηκαν κατά 23% και 81%, αντίστοιχα, κατά τη συγχρήγηση με φλουκοναζόλη έναντι της χορήγησης φλουρβιπροφαίνης μόνο. Παρομοίως, η C_{max} και η AUC του φαρμακολογικά ενεργού ισομερούς [S-(+)-ιβουπροφαίνη] αυξήθηκαν κατά 15% και 82%, αντίστοιχα, όταν η φλουκοναζόλη συγχρηγήθηκε με ρακεμικό μίγμα της ιβουπροφαίνης (400 mg) έναντι της χορήγησης ρακεμικού μίγματος της ιβουπροφαίνης μόνο.

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένα, η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα αύξησης της συστηματικής έκθεσης σε άλλα ΜΣΑΦ που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ., ναπροξένη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη). Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας των ΜΣΑΦ, ενώ μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης τους.

Φαινυτοΐνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της φαινυτοΐνης. Η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης και 250 mg ενδοφλέβιας φαινυτοΐνης, προκάλεσε αύξηση της AUC₂₄ και της C_{min} της φαινυτοΐνης κατά 75% και 128% αντίστοιχα. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα φαινυτοΐνης στον ορό προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα της φαινυτοΐνης.

Πρεδνιζόνη: Υπήρξε μία αναφορά περιστατικού όπου ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και έλαβε πρεδνιζόνη παρουσίασε οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διεκόπη μία τρίμηνη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Η διακοπή της φλουκοναζόλης προφανώς ενίσχυσε τη δραστηριότητα του CYP3A4, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση του μεταβολισμού της πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.

Ριφαμπουτίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριφαμπουτίνης στον ορό οδηγώντας σε αύξηση της AUC της ριφαμπουτίνης έως 80%. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Σε συνδυασμένη θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα συμπτώματα τοξικότητας από ριφαμπουτίνη.

Σακουιναβίρη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει την AUC και την C_{max} της σακουιναβίρης κατά 50% και 55% αντίστοιχα, λόγω της αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού της σακουιναβίρης από το CYP3A4 και της αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η αλληλεπίδραση με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της σακουιναβίρης.

Σουλφονυλουρίες: Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονυλουριών (π.χ., χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη, τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος και κατάλληλη μείωση της δόσης των σουλφονυλουριών.

Θεοφυλλίνη: Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση της φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg επί 14 ημέρες προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης τιμής κάθαρσης της θεοφυλλίνης από το πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων από τη θεοφυλλίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας κατά το χρόνο λήψεως της φλουκοναζόλης, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται αν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας.

Τοφασιτινίμη: Η έκθεση στην τοφασιτινίμη αυξάνεται όταν η τοφασιτινίμη συγχορηγείται με φάρμακα που προκαλούν αφενός μέτρια αναστολή του CYP3A4 και αφετέρου ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ. φλουκοναζόλη). Συνεπώς, συνιστάται η μείωση της δόσης της τοφασιτινίμης στα 5 mg μία φορά ημερησίως όταν συνδυάζεται με αυτά τα φάρμακα.

Αλκαλοειδή της βίνκα: Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αλκαλοειδών της βίνκα (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) στο πλάσμα και να προκαλέσει νευροτοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να οφείλεται στην ανασταλτική της επίδραση στο CYP3A4.

Βιταμίνη Α: Βάσει μίας αναφοράς περιστατικού σε έναν ασθενή που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ (μία όξινη μορφή της βιταμίνης Α) και φλουκοναζόλη, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ με τη μορφή ψευδοόγκου του εγκεφάλου, ο οποίος εξαφανίστηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίπτωση των συσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

Βορικοναζόλη (αναστολέας των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4): Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης (400 mg κάθε 12 ώρες την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 2,5 ημέρες) και από του στόματος φλουκοναζόλης (400 mg την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 24 ώρες για 4 ημέρες) σε 8 υγιείς άρρενες εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της C_{max} και της AUC_t της βορικοναζόλης κατά μέσο όρο 57% (90% CI: 20%, 107%) και 79% (90% CI: 40%, 128%), αντίστοιχα. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης.

Ζιδοβουδίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη C_{max} και την AUC της ζιδοβουδίνης κατά 84% και 74%, αντίστοιχα, λόγω μείωσης της από του στόματος κάθαρσης της ζιδοβουδίνης κατά 45% περίπου. Η ημιπερίοδος ζωής της ζιδοβουδίνης παρατάθηκε επίσης κατά περίπου 128% μετά από συνδυασμένη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ζιδοβουδίνης.

Αζιθρομυκίνη: Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, τριπλά διασταυρούμενη μελέτη σε 18 υγιείς εθελοντές αξιολογήθηκε η επίδραση μίας άπαξ από του στόματος δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg στη

φαρμακοκινητική μίας άπαξ από του στόματος δόσης φλουκοναζόλης 800 mg, καθώς και οι επιδράσεις της φλουκοναζόλης στη φαρμακοκινητική της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της φλουκοναζόλης και της αζιθρομυκίνης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Έχουν πραγματοποιηθεί δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg φλουκοναζόλης, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν κατά 40% και 24%, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμάκου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μία μελέτη παρατήρησης έχει υποδείξει έναν αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φλουκοναζόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας ώτων, των γιγαντιαίων πρόσθιων πηγών εμβρυακού κρανίου, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της κερκίδο-βραχιόνιας συνόστωσης) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης για τουλάχιστον 3 ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι σαφής.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε υψηλές δόσεις και/ή σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός από τους ασθενείς με βαριές και απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Θηλασμός

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα φθάνοντας σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Ο θηλασμός μπορεί να συνεχισθεί μετά από μία άπαξ δόση φλουκοναζόλης 150 mg. Ο θηλασμός δε συνιστάται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά από υψηλή δόση φλουκοναζόλης. Τα οφέλη του θηλασμού στην ανάπτυξη και στην υγεία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μαζί με την κλινική ανάγκη της μητέρας για Fungustatin και οποιεσδήποτε πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στο παιδί που θηλάζει, από το Fungustatin ή από την υποκείμενη κατάσταση της μητέρας.

Γονιμότητα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Fungustatin στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα ζάλης ή σπασμών (βλ. παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια που λαμβάνουν Fungustatin και θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές εάν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα εμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη και εξάνθημα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fungustatin με την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $\leq 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $\leq 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλαξία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Υπνηλία, αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Σπασμοί, παραισθησία, ζάλη, διαταραχές της γεύσης	Τρόμος	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος		
Καρδιακές διαταραχές			Torsade de pointes (βλ. παράγραφο 4.4), παράταση διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, ξηροστομία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (βλ. παράγραφο 4.4), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλ. παράγραφο 4.4), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (βλ. παράγραφο 4.4)	Χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.4), ίκτερος (βλ. παράγραφο 4.4), χολερυθρίνη αυξημένη (βλ. παράγραφο 4.4)	Ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλ. παράγραφο 4.4), ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.4)	Φαρμακευτικό εξάνθημα* (βλ. παράγραφο 4.4), κνίδωση (βλ.	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλ. παράγραφο 4.4), σύνδρομο Stevens-	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και

		παράγραφο 4.4), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	Johnson (βλ. παράγραφο 4.4), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλ. παράγραφο 4.4), δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, αλωπεκία	συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Μυαλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, πυρετός		

*συμπεριλαμβανομένου του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ και η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των παιδιατρικών κλινικών μελετών, εξαιρουμένης της ένδειξης της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων, είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Fungustatin. Ψευδαισθήσεις και παρανοϊκή συμπεριφορά έχουν ταυτόχρονα αναφερθεί.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα. Η αύξηση της διούρησης αυξάνει προφανώς το ρυθμό αποβολής του φαρμάκου. Η εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες μειώνει τις πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα κατά περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζολίου, κωδικός ATC: J02AC01.

Μηχανισμός δράσης

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των αντιμυκητιασικών παραγώγων τριαζολίου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-απομεθυλίωσης της λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες. Η συσσώρευση των 14α-μεθυλικών στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια της εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της φλουκοναζόλης. Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 των μυκήτων από ό,τι για διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P-450 των θηλαστικών.

Η φλουκοναζόλη χορηγούμενη σε δόση 50 mg ημερησίως μέχρι 28 ημέρες, βρέθηκε ότι δεν επηρεάζει τις πυκνότητες της τεστοστερόνης του πλάσματος στους άνδρες ή τις πυκνότητες των στεροειδών στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η χορήγηση δόσεων φλουκοναζόλης 200 mg έως 400 mg ημερησίως δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση επί των επιπέδων των ενδογενών στεροειδών ή επί της διεγερτικής ανταπόκρισης στην ACTH σε υγιείς άρρενες εθελοντές. Μελέτες αλληλεπίδρασης με την αντιτυρίνη υποδεικνύουν ότι άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Ευαισθησία in vitro:

In vitro, η φλουκοναζόλη παρουσιάζει αντιμυκητιασική δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κλινικά συχνών ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. parapsilosis* και *C. tropicalis*). Η *C. glabrata* παρουσιάζει ευρύ φάσμα ευαισθησίας, ενώ η *C. krusei* είναι ανθεκτική στη φλουκοναζόλη.

Η φλουκοναζόλη έχει επίσης *in vitro* δραστηριότητα έναντι του *Cryptococcus neoformans* και του *Cryptococcus gattii*, καθώς και έναντι των ενδημικών ευρωτομυκήτων *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και *Paracoccidioides brasiliensis*.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής

Σε μελέτες σε ζώα, υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των τιμών MIC και της αποτελεσματικότητας έναντι πειραματικών μυκητιάσεων οφειλόμενων σε είδη *Candida*. Σε κλινικές μελέτες, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της AUC και της δόσης της φλουκοναζόλης σε αναλογία περίπου 1:1. Υπάρχει επίσης άμεση, αν και ατελής, σχέση μεταξύ της AUC ή της δόσης και μίας επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της στοματικής καντιντίασης και, σε μικρότερο βαθμό, της καντινταιμίας. Παρομοίως, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες ίασης των λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη με υψηλότερες MIC στη φλουκοναζόλη.

Μηχανισμοί αντοχής

Τα είδη *Candida* έχουν αναπτύξει έναν αριθμό μηχανισμών αντοχής στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζολών. Στελέχη μυκήτων, τα οποία έχουν αναπτύξει έναν ή περισσότερους μηχανισμούς αντοχής, είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) στη φλουκοναζόλη, το οποίο επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα *in vivo* και κλινικά.

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης με είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*, οι οποίες συχνά δεν παρουσιάζουν εγγενή ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (π.χ. *Candida krusei*). Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Όρια ευαισθησίας (σύμφωνα με το EUCAST)

Κατόπιν ανάλυσης των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών (PK/PD) δεδομένων, της ευαισθησίας *in vitro* και της κλινικής ανταπόκρισης, η EUCAST-AFST (Υποεπιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμυκητιασικούς Παράγοντες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες) καθόρισε τα όρια ευαισθησίας για τη φλουκοναζόλη για τα είδη *Candida* (ρητό έγγραφο της

EUCAST για τη φλουκοναζόλη (2007), έκδοση 2). Αυτά χωρίστηκαν, αφενός, σε όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος, προσδιορίστηκαν κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών και, αφετέρου, σε όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος για εκείνα τα είδη τα οποία σχετίζονται πιο συχνά με λοιμώξεις στον άνθρωπο. Αυτά τα όρια ευαισθησίας αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Αντιμυκητιασικό	Όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος (S≤/R>)					Όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Φλουκοναζόλη	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Ευαίσθητο, R = Ανθεκτικό

A = Τα όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος έχουν προσδιοριστεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για είδη στα οποία δεν έχουν δοθεί συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας.

-- = Ο έλεγχος ευαισθησίας δεν συνιστάται καθώς το είδος δεν αποτελεί καλό στόχο για θεραπεία με το φάρμακο.

IE = Δεν υπάρχουν ικανοποιητικές αποδείξεις ότι το εν λόγω είδος είναι καλός στόχος για θεραπεία με το φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησής της από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Απορρόφηση

Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλώς μετά από χορήγηση από το στόμα, οι δε πυκνότητές της στο πλάσμα (και η συστηματική βιοδιαθεσιμότητά της) υπερβαίνουν το 90% των πυκνοτήτων που επιτυγχάνονται κατόπιν ενδοφλεβίου χορήγησης. Η απορρόφηση της φλουκοναζόλης από το στόμα δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες πυκνότητες στο αίμα επί νήστεως ατόμου επιτυγχάνονται μετά από 0,5-1,5 ώρες μετά τη χορήγησή της. Οι πυκνότητες στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η χορήγηση δόσης εφόδου την πρώτη ημέρα, διπλάσιας της συνήθους ημερήσιας δόσης, συντελεί ώστε να επιτυγχάνονται πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες περίπου προς το 90% των σταθεροποιημένων επιπέδων αυτού κατά τη δεύτερη ημέρα χορήγησης.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του ύδατος στον οργανισμό. Η δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρή (11-12%).

Η φλουκοναζόλη επιτυγχάνει καλή διάχυση εντός όλων των υγρών του σώματος στα οποία μελετήθηκε. Οι πυκνότητες της φλουκοναζόλης στον σίελο και στα πτύελα είναι παρόμοιες των πυκνοτήτων αυτού στο πλάσμα. Σε ασθενείς με μυκητιασική μηνιγγίτιδα, τα επίπεδα της φλουκοναζόλης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι περίπου 80% των αντίστοιχων πυκνοτήτων αυτού στο πλάσμα.

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα/δερμίδα και στους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά από 12 ημέρες ήταν 73 μg/g και 7 ημέρες μετά τη λήξη της

θεραπείας παρέμεινε ίση με 5,8 µg/g. Με δόση 150 mg άπαξ εβδομαδιαίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στην κερατίνη στοιβάδα, την έβδομη ημέρα, ήταν 23,4 µg/g και 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση παρέμεινε ίση με 7,1 µg/g.

Η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στα νύχια, μετά από διάστημα 4 μηνών χορήγησης 150 mg άπαξ εβδομαδιαίως, ήταν 4,05 µg/g σε υγιή και 1,8 µg/g σε μη υγιή νύχια, ενώ η φλουκοναζόλη εξακολουθούσε να είναι μετρήσιμη σε δείγματα νυχιών 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Βιομετασχηματισμός

Η φλουκοναζόλη μεταβολίζεται σε μικρό μόνο βαθμό. Από μία ραδιενεργό δόση, μόνο το 11% απεκκρίνεται σε αλλοιωμένη μορφή στα ούρα. Η φλουκοναζόλη είναι ένας μέτριος αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Επίσης, η φλουκοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19.

Αποβολή

Η ημιπερίοδος αποβολής της φλουκοναζόλης από το πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι οι νεφροί, ενώ ποσοστό περίπου 80% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτο. Η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι ανάλογη προς την κάθαρση της κρεατινίνης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ανεύρεσης μεταβολιτών στην κυκλοφορία.

Η μακρά ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα παρέχει τη δυνατότητα για θεραπεία άπαξ δόσεως στην κολλική καντιντίαση και για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και μία φορά την εβδομάδα για τις υπόλοιπες ενδείξεις.

Φαρμακοκινητική στη νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF < 20 ml/min), ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκε από 30 σε 98 ώρες. Επομένως, χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και, σε μικρότερο βαθμό, με περιτοναϊκή κάθαρση. Μετά από εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες, περίπου 50% της φλουκοναζόλης αποβάλλεται από το αίμα.

Φαρμακοκινητική κατά το θηλασμό

Μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 10 γυναίκες που θήλαζαν, οι οποίες είχαν σταματήσει προσωρινά ή μόνιμα το θηλασμό στα βρέφη τους, εκτίμησε τις συγκεντρώσεις της φλουκοναζόλης στο πλάσμα και στο μητρικό γάλα για 48 ώρες μετά από μία άπαξ δόση Fungustatin 150 mg. Η φλουκοναζόλη ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα σε μία μέση συγκέντρωση περίπου 98% αυτής στο μητρικό πλάσμα. Η μέση τιμή της μέγιστης συγκέντρωσης στο μητρικό γάλα ήταν 2,61 mg/L στις 5,2 ώρες μετά τη δόση. Η υπολογισμένη ημερήσια δόση φλουκοναζόλης για το βρέφος από το μητρικό γάλα (υποθέτοντας μία μέση κατανάλωση γάλακτος 150 ml/kg/ημέρα) βάσει της μέσης τιμής της μέγιστης συγκέντρωσης στο γάλα είναι 0,39 mg/kg/ημέρα, η οποία είναι περίπου 40% της συνιστώμενης νεογνικής δόσης (ηλικίας < 2 εβδομάδων) ή 13% της συνιστώμενης βρεφικής δόσης για την καντιντίαση των βλεννογόνων.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Φαρμακοκινητικά δεδομένα εκτιμήθηκαν σε 113 παιδιατρικούς ασθενείς σε 5 μελέτες: 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν άπαξ δόσεις, 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις και μία μελέτη που διεξήχθη σε πρόωρα νεογνά. Τα δεδομένα από μία μελέτη δεν ήταν ερμηνεύσιμα λόγω αλλαγών στη φαρμακοτεχνική μορφή σε κάποιο σημείο στη διάρκεια της μελέτης. Επιπρόσθετα δεδομένα ήταν διαθέσιμα από μία μελέτη παρηγορητικής χρήσης.

Κατόπιν χορηγήσεως 2-8 mg/kg φλουκοναζόλης σε παιδιά ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών, βρέθηκε ότι η AUC ήταν 38 µg·h/ml ανά δοσολογική μονάδα 1 mg/kg. Ο μέσος χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα κυμαινόταν μεταξύ 15 και 18 ωρών και ο όγκος κατανομής ήταν κατά προσέγγιση 880 ml/kg έπειτα από πολλαπλές δόσεις. Έπειτα από άπαξ χορήγηση βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ύστερα από άπαξ χορήγηση 3 mg/kg ενδοφλεβίως σε παιδιά ηλικίας 11 ημερών έως 11 μηνών. Ο όγκος κατανομής σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ήταν περίπου 950 ml/kg.

Η εμπειρία από τη χρήση της φλουκοναζόλης σε νεογνά περιορίζεται σε φαρμακοκινητικές μελέτες σε πρόωρα νεογνά. Για 12 πρόωρα νεογνά με μέση διάρκεια κυήσεως 28 εβδομάδες, η μέση ηλικία κατά την πρώτη δόση ήταν 24 ώρες (εύρος τιμών 9-36 ώρες) και το μέσο βάρος κατά τη γέννηση ήταν 0,9 kg (εύρος τιμών 0,75-1,10 kg). Επτά ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Ο μέγιστος αριθμός δόσεων ήταν πέντε ενδοφλέβιες εγχύσεις φλουκοναζόλης των 6 mg/kg, οι οποίες χορηγούνταν κάθε 72 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής (σε ώρες) ήταν 74 (εύρος τιμών 44-185) την 1^η ημέρα, μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε 53 (εύρος τιμών 30-131) την 7^η ημέρα και σε 47 (εύρος τιμών 27-68) τη 13^η ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (μg·h/ml) ήταν 271 (εύρος τιμών 173-385) την 1^η ημέρα, αυξήθηκε, κατά μέσο όρο, σε 490 (εύρος τιμών 292-734) την 7^η ημέρα και μειώθηκε, κατά μέσο όρο, σε 360 (εύρος τιμών 167-566) τη 13^η ημέρα. Ο όγκος κατανομής (ml/kg) ήταν 1183 (εύρος τιμών 1070-1470) την 1^η ημέρα και αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στα 1184, κατά μέσο όρο, (εύρος τιμών 510-2130) την 7^η ημέρα και στα 1328 (εύρος τιμών 1040-1680) τη 13^η ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε υπερήλικες

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 22 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν μία άπαξ δόση 50 mg φλουκοναζόλης από το στόμα. Δέκα από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα διουρητικά. Η C_{max} ήταν 1,54 μg/ml και επιτεύχθηκε 1,3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέση AUC ήταν $76,4 \pm 20,3$ μg·h/mL και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 46,2 ώρες. Αυτές οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων είναι υψηλότερες από ανάλογες τιμές που αναφέρθηκαν για υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές. Η συγχορήγηση διουρητικών δεν μετέβαλλε σημαντικά την AUC ή τη C_{max} . Επιπροσθέτως, η κάθαρση κρεατινίνης (74 ml/min), το ποσοστό του φαρμάκου που ανακτήθηκε αναλλοίωτο στα ούρα (0-24 h, 22%) και οι εκτιμήσεις της νεφρικής κάθαρσης της φλουκοναζόλης (0,124 ml/min/kg) για τους υπερήλικες κυμαινόταν, σε γενικές γραμμές, σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα των εθελοντών νεαρής ηλικίας. Συνεπώς, η μεταβολή της διάθεσης της φλουκοναζόλης στους υπερήλικες φαίνεται πως συνδέεται με χαρακτηριστικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συγκεκριμένη ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Οι επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης επαρκώς μεγαλύτερα από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Καρκινογένεση

Η φλουκοναζόλη δεν παρουσίασε ενδείξεις δυνητικής καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς και αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν, για 24 μήνες, δόσεις από το στόμα ίσες με 2,5, 5 ή 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 2-7 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης). Αρσενικοί αρουραίοι, στους οποίους χορηγήθηκαν 5 και 10 mg/kg/ημέρα, παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

Μεταλλαξιγένεση

Η φλουκοναζόλη, με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση, έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες μεταλλαξιγένεσης σε 4 στελέχη της *Salmonella typhimurium*, και στο σύστημα L5178Y λεμφώματος ποντικού. Κυτταρογενετικές μελέτες *in vivo* (κύτταρα μυελού των οστών ποντικού, μετά από στόματος χορήγηση φλουκοναζόλης) και *in vitro* (ανθρώπινα λεμφοκύτταρα εκτεθειμένα σε 1000 μg/ml φλουκοναζόλης) δεν παρουσίασαν καμία ένδειξη χρωμοσωμικών μεταλλάξεων.

Τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος ημερήσιες δόσεις των 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις των 5, 25 ή 75 mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο έμβρυο σε δόσεις των 5 ή 10 mg/kg, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των ανατομικών παραλλαγών στο έμβρυο (υπεράριθμες πλευρές, διάταση της νεφρικής πυέλου) και καθυστέρηση της οστεοποίησης σε δόσεις των 25 και 50 mg/kg και υψηλότερες δόσεις. Σε δόσεις που κυμαίνονται από 80 mg/kg έως 320 mg/kg, αυξήθηκε η εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους, ενώ οι ανωμαλίες στο έμβρυο περιλάμβαναν κυματοειδείς πλευρές, λυκόστομα και ανώμαλη οστεοποίηση του κρανίου και του προσώπου.

Η έναρξη του τοκετού καθυστέρησε ελαφρώς με από του στόματος δόσεις των 20 mg/kg και παρατηρήθηκαν σε μερικά έγκυα πειραματόζωα δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20 mg/kg και 40 mg/kg ενδοφλεβίως. Οι διαταραχές του τοκετού φάνηκαν από την ελαφρά αύξηση του αριθμού των ζώων που γεννήθηκαν νεκρά και τη μείωση του αριθμού των νεογνών που επιβίωσαν σε αυτά τα δοσολογικά επίπεδα. Οι επιπτώσεις στον τοκετό των αρουραίων είναι σύμφωνες με την ειδική για το συγκεκριμένο είδος πειραματόζωων μείωση των οιστρογόνων που προκαλείται από υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης. Τέτοια ορμονική αλλαγή δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλ. παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη

Άνδρο κολλοειδές πυρίτιο

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κόμμι ξανθάνης (E415)

Κιτρικό νάτριο

Άνδρο κιτρικό οξύ

Βενζοϊκό νάτριο (E211)

Φυσικό βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι (που περιέχει αιθέριο έλαιο πορτοκαλιού και μαλτοδεξτρίνη)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα είναι 36 μήνες.

Η διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 ημέρες.

Ανασυσταθέν εναιώρημα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα 10 mg/ml και 40 mg/ml

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μία φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) των 60 ml ή 175 ml είτε με πλαστικό πώμα ασφάλειας για παιδιά, είτε με βιδωτό πώμα από αλουμίνιο το οποίο περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνι για πόσιμο εναιώρημα που παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι μετά την ανασύσταση.

Fungustatin 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Μία φιάλη των 60 ml περιέχει 24,4 γραμμάρια κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, ο όγκος του εναιωρήματος είναι 35 ml.

Μία φιάλη των 175 ml περιέχει 67,1 γραμμάρια κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, ο όγκος του εναιωρήματος είναι 100 ml.

Fungustatin 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Μία φιάλη των 60 ml περιέχει 24,4 γραμμάρια κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, ο όγκος του εναιωρήματος είναι 35 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Μαζί με τη φιάλη των 60 ml παρέχεται μία βαθμονομημένη σύριγγα των 5 ml για χορήγηση από στόματος με επιστόμιο/προσαρμογέα φιάλης. Οι υποδιαίρεσεις στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος αντιστοιχούν σε ποσότητες των 0,2 ml.

Μαζί με τη φιάλη των 175 ml παρέχονται δοσιμετρικό καπάκι και βαθμονομημένη σύριγγα των 5 ml για χορήγηση από στόματος με επιστόμιο/προσαρμογέα φιάλης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες ανασύστασης:

Το ανασυσταθέν εναιώρημα θα παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι μετά την ανασύσταση.

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα 10 mg/ml ή 40 mg/ml σε φιάλη χωρητικότητας 60 ml: 35 ml εναιωρήματος μετά την ανασύσταση:

1. Ανακινήστε ελαφρά τη φιάλη για να αποκολληθεί η κόνις.
2. Προσθέστε μία μικρή ποσότητα νερού και ανακινήστε έντονα. Προσθέστε νερό ως τη σημειωμένη γραμμή (➔) πάνω στη φιάλη (που αντιστοιχεί συνολικά στην προσθήκη των απαιτούμενων 24 ml νερού).
3. Ανακινήστε καλά για 1 με 2 λεπτά για να σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα.
4. Μετά την ανασύσταση θα υπάρχει ωφέλιμος όγκος 35 ml.
5. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος εναιωρήματος στην ετικέτα της φιάλης (ο χρόνος ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 μέρες).

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα 10 mg/ml σε φιάλη χωρητικότητας 175 ml: 100 ml εναιωρήματος μετά την ανασύσταση:

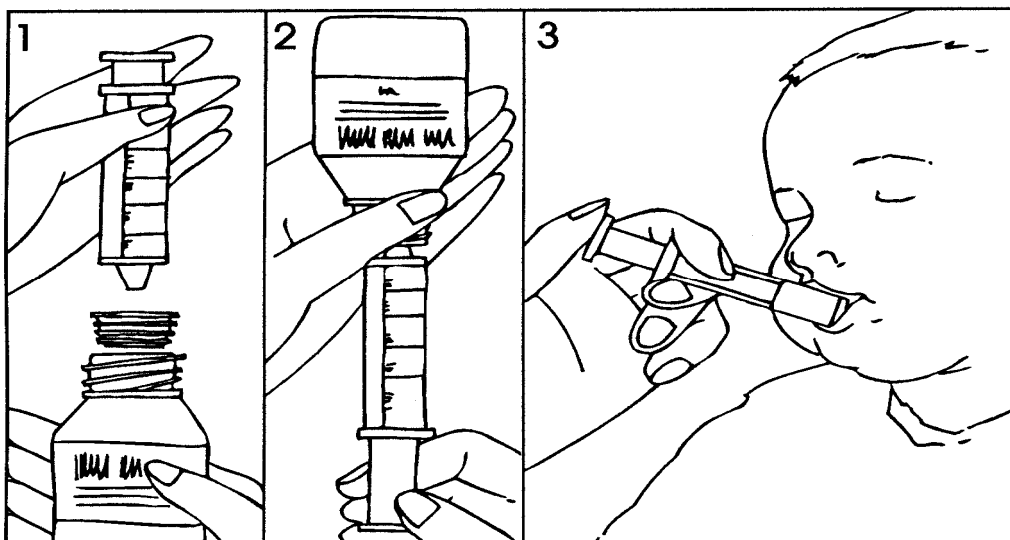
1. Ανακινήστε ελαφρά τη φιάλη για να αποκολληθεί η κόνις.
2. Προσθέστε μία μικρή ποσότητα νερού και ανακινήστε έντονα. Προσθέστε νερό ως τη σημειωμένη γραμμή (➔) πάνω στη φιάλη (που αντιστοιχεί συνολικά στην προσθήκη των απαιτούμενων 66 ml νερού).
3. Ανακινήστε καλά για 1 με 2 λεπτά για να σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα.
4. Μετά την ανασύσταση θα υπάρχει ωφέλιμος όγκος 100 ml.
5. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος εναιωρήματος στην ετικέτα της φιάλης (ο χρόνος ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 μέρες).

Οδηγίες χρήσης:

Ανακινήστε την κλειστή φιάλη του ανασυσταθέντος εναιωρήματος πριν από κάθε χρήση.

Οδηγίες χρήσης της σύριγγας για χορήγηση από στόματος: Ανακινήστε καλά το έτοιμο εναιώρημα.

1. Ανοίξτε τη φιάλη (καπάκι ασφαλείας).
2. Εισάγετε τον προσαρμογέα προσαρμοσμένο στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος στο στόμιο της φιάλης (Εικόνα 1).
3. Αναποδογυρίστε τη φιάλη με τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος και αναρροφήστε την ποσότητα εναιωρήματος που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός (Εικόνα 2). Οι υποδιαίρεσεις της σύριγγας για χορήγηση από στόματος αναγράφονται σε ml. Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό. (βλ. παράγραφο 4.2).
4. Αφαιρέστε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος από τη φιάλη.
5. Το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγηθεί απευθείας στο στόμα από τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος. Ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε όρθια θέση κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Κατευθύνετε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος προς το πλάγιο εσωτερικό τοίχωμα της στοματικής κοιλότητας. Απελευθερώστε το εναιώρημα αργά μέσα στο στόμα του ασθενούς (Εικόνα 3).
6. Ξεπλύνετε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.
7. Κλείστε τη φιάλη με το καπάκι ασφαλείας αφήνοντας τον προσαρμογέα στο στόμιο της φιάλης.



Μετατροπή της δόσης της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα από mg/ml σε ml/kg σωματικού βάρους για παιδιατρικούς ασθενείς:

Fungustatin 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Στα παιδιά, η κόνις για πόσιμο εναιώρημα Fungustatin θα πρέπει να μετράται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$\text{Δόση σε ml/ημέρα} = \frac{\text{βάρος του παιδιού (kg)} * \text{συνταγογραφημένη δοσολογία (mg/kg)}}{\text{περιεκτικότητα του προϊόντος (mg/ml)}}$$

Οι υποδιαίρεσεις στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος αντιστοιχούν σε ποσότητες των 0,2 ml. Συνεπώς, για ενδιάμεσα βάρη και δοσολογίες, η δόση που πρόκειται να χορηγηθεί σε ml θα πρέπει να υπολογίζεται και στη συνέχεια να στρογγυλοποιείται, προς τα επάνω ή προς τα κάτω, στην πλησιέστερη υποδιαίρεση της σύριγγας για χορήγηση από στόματος χορήγηση.

Για παράδειγμα, ένα παιδί βάρους 11 kg στο οποίο έχει συνταγογραφηθεί Fungustatin σε δόση 3 mg/kg/ημέρα θα πρέπει να λάβει 33 mg/ημέρα, που ισοδυναμούν με 3,3 ml του πόσιμου εναιωρήματος 10 mg/ml. Η δόση μπορεί να στρογγυλοποιηθεί προς τα πάνω στα 3,4 ml, που είναι η πλησιέστερη υποδιαίρεση στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος, προκειμένου να δοθεί η πλήρης δόση.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται μία μέγιστη δόση των 400 mg ημερησίως (βλ. πίνακα *).

Η χρήση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Fungustatin 10 mg/ml δεν συνιστάται για δόσεις >15,0 ml (βλ. πίνακα για δόσεις που είναι επισημασμένες με γκρι χρώμα). Όταν οι δόσεις υπερβαίνουν τα 15,0 ml, συνιστάται η χρήση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Fungustatin 40 mg/ml.

Πίνακας με παραδείγματα δοσολογίας:

	Δοσολογία (Αντίστοιχη δόση σε ml/ημέρα)		
Βάρος Kg	3 mg/kg/ημέρα	6 mg/kg/ ημέρα	12 mg/kg/ ημέρα
3 kg	1,0 ml	1,8 ml	3,6 ml
5 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
7,5 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
10 kg	3,0 ml	6,0 ml	12,0 ml
12,5 kg	3,8 ml	7,6 ml	15,0 ml
15 kg	4,6 ml	9,0 ml	18,0 ml
20 kg	6,0 ml	12,0 ml	24,0 ml
25 kg	7,6 ml	15,0 ml	30,0 ml
30 kg	9,0 ml	18,0 ml	36,0 ml
35 kg	10,6 ml	21,0 ml	40,0 ml*
40 kg	12,0 ml	24,0 ml	40,0 ml*
45 kg	13,6 ml	27,0 ml	40,0 ml*

Fungustatin 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Στα παιδιά, η κόνις για πόσιμο εναιώρημα Fungustatin θα πρέπει να μετράται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$\text{Δόση σε ml/ημέρα} = \frac{\text{βάρος του παιδιού (kg)} * \text{συνταγογραφημένη δοσολογία (mg/kg)}}{\text{περιεκτικότητα του προϊόντος (mg/ml)}}$$

Οι υποδιαίρεσεις στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος αντιστοιχούν σε ποσότητες των 0,2 ml. Συνεπώς, για ενδιάμεσα βάρη και δοσολογίες, η δόση που πρόκειται να χορηγηθεί σε ml θα πρέπει να υπολογίζεται και στη συνέχεια να στρογγυλοποιείται, προς τα επάνω ή προς τα κάτω, στην πλησιέστερη υποδιαίρεση της σύριγγας για χορήγηση από στόματος:

Για παράδειγμα, ένα παιδί βάρους 23 kg στο οποίο έχει συνταγογραφηθεί Fungustatin σε δόση 6 mg/kg/ημέρα θα πρέπει να λάβει 138 mg/ημέρα, που ισοδυναμούν με 3,45 ml του πόσιμου εναιωρήματος 40 mg/ml. Η δόση μπορεί να στρογγυλοποιηθεί προς τα κάτω στα 3,4 ml, που είναι η πλησιέστερη υποδιαίρεση στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος, προκειμένου να δοθεί η πλήρης δόση.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται μία μέγιστη δόση των 400 mg ημερησίως (βλ. πίνακα *).

Η χρήση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Fungustatin 40 mg/ml δεν συνιστάται για βάρη κάτω από 15 kg. Για βάρη κάτω από 15 kg, συνιστάται η χρήση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Fungustatin 10 mg/ml.

	Δοσολογία (Αντίστοιχη δόση σε ml/ημέρα)		
Βάρος Kg	3 mg/kg/ημέρα	6 mg/kg/ημέρα	12 mg/kg/ημέρα
15 kg	1,2 ml	2,2 ml	4,6 ml
20 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
25 kg	1,8 ml	3,8 ml	7,6 ml
30 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
35 kg	2,6 ml	5,2 ml	10,0 ml*
40 kg	3,0 ml	6,0 ml	10,0 ml*
50 kg	3,8 ml	7,6 ml	10,0 ml*

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος πρέπει να απορριφθεί 28 μέρες μετά την ανασύσταση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51, Νέο Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fungustatin 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα: 41148/10/31-05-2011
Fungustatin 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα: 41150/10/31-05-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Fungustatin 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα: 16-12-1992/31-05-2011
Fungustatin 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα: 16-12-1992/31-05-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2020