

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fungustatin 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 2 mg φλουκοναζόλης.

1 φιαλίδιο με 25 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 50 mg φλουκοναζόλης.

1 φιαλίδιο με 50 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 100 mg φλουκοναζόλης.

1 φιαλίδιο/σάκκος PVC με 100 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 200 mg φλουκοναζόλης.

1 φιαλίδιο/σάκκος PVC με 200 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 400 mg φλουκοναζόλης.

Εκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε ml περιέχει 9 mg χλωριούχου νατρίου (που ισοδυναμεί με 0,154 mmol νατρίου) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Fungustatin ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των:

- Κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κοκκιδιοειδομυκητίασης (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Διθητικής 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.

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.
- Προφύλαξη από καντινιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή σε ασθενείς υπό Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Βλαστικών Κυττάρων (βλέπε 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 (βλέπε 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.

Ενδείξεις

Ενδείξεις		Δοσολογία	Διάρκεια της θεραπείας
Κρυπτοκόκκωση	- Θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.	Δόση εφόδου: 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 200 mg έως 400 mg μία φορά την ημέρα	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 την ημέρα	Επ' αόριστον σε ημερήσια δόση των 200 mg
Κοκκιδιοειδομυκητίαση		200 mg έως 400 mg μία φορά την ημέρα	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 μηνιγγική νόσο.

Διηθητική καντιντίαση		Δόση εφόδου: 800 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 400 mg μία φορά την ημέρα	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 καντιντίας των βλεννογόνων	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg μία φορά την ημέρα	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 την ημέρα	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 την ημέρα	7 έως 21 ημέρες. Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Χρόνια ατροφική καντιντίαση	50 mg μία φορά την ημέρα	14 ημέρες
	-Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση	50 mg έως 100 mg μία φορά την ημέρα	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 της καντιντίασης των βλεννογόνων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	100 mg έως 200 mg μία φορά την ημέρα ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ' αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
	- Οισοφαγική καντιντίαση	100 mg έως 200 mg μία φορά την ημέρα ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ' αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις		200 mg έως 400 mg μία φορά την ημέρα	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

Ηλικιωμένοι

Η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε «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 δοθεί μία αρχική δόση από 50 mg έως 400 mg, βάσει της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης για την ένδειξη. Μετά 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 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg την ημέρα 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 δόση την ημέρα.

Για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλέπε τη δοσολογία στην “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 βλέπε 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 την ημέρα	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 την ημέρα	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 την ημέρα	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Προφύλαξη από <i>Candida</i> σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Δόση: 3 έως 12 mg/kg μία φορά την ημέρα	Εξαρτάται από την έκταση και τη διάρκεια της επαγόμενης ουδετεροπενίας (βλέπε 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.

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 (βλέπε 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 στόματος (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 αντίστροφα, 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.

Η ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να γίνεται σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει τα 10 ml/λεπτό. Το Fungustatin φέρεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση, και κάθε 200 mg (φιάλη των 100 ml) περιέχει 15 mmol Na⁺ και 15 mmol Cl⁻. Δεδομένου ότι το Fungustatin διατίθεται σε αραιό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, πρέπει να εξετάζεται ο ρυθμός χορήγησης υγρών σε ασθενείς που απαιτείται περιορισμός λήψεως νατρίου ή υγρών.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

Η συγχορήγηση 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 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τριχοφυτία του τριχωτού της κεφαλής

Η φλουκοναζόλη έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της τριχοφυτίας 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 δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη τριχοφυτία 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 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ανεπάρκεια των επινεφριδίων

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 συγχωρηγούμενη θεραπεία με πρεδνιζόνη, βλέπε 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, συμπεριλαμβανόμενων 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 (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 δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις.

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

Αλοφαντρίνη

Η αλοφαντρίνη έχειδειχθεί ότι παρατείνει το διάστημα QT στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της φλουκοναζόλης με αλοφαντρίνη δε συνιστάται (βλέπε 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. Έχει αναφερθεί φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS). 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 (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τερφεναδίνη

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg την ημέρα και τερφεναδίνης πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Καντιντίαση

Μελέτες έχουν δείξει έναν αυξημένο επιπολασμό λοιμώξεων με άλλα είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*. Αυτά είναι συχνά εγγενώς ανθεκτικά (π.χ. *C. krusei* και *C. auris*) ή δείχνουν μειωμένη ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (*C. glabrata*). Σε τέτοιες λοιμώξεις μπορεί να χρειαστεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία λόγω θεραπευτικής αποτυχίας. Επομένως, οι συνταγογράφοι συνιστάται να λαμβάνουν υπόψιν τον επιπολασμό της αντοχής διαφόρων ειδών *Candida* στη φλουκοναζόλη.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 88,5 mg νατρίου ανά 25 ml, που ισοδυναμεί με 4,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος είναι ισοδύναμη με 71% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Το Fungustatin 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση θεωρείται ότι έχει υψηλή ποσότητα νατρίου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη εάν χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου.

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. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης μια 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 (βλέπε 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 την ημέρα δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc. Μία άλλη μελέτη με δόσεις φλουκοναζόλης 400 και 800 mg την ημέρα 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 (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg την ημέρα 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 ημίσειας 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 συγχορηγείται 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 συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων υδροχλωροθειαζίδης σε υγιείς εθελοντές που λάμβαναν φλουκοναζόλη αύξησε τη συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στο πλάσμα κατά 40%. Μια επίδραση αυτού του μεγέθους δεν θα πρέπει να καθιστά αναγκαία μια αλλαγή του δοσολογικού σχήματος της φλουκοναζόλης σε άτομα που λαμβάνουν συγχορηγούμενα 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 συγχορηγούνται 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 (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αμπροσιτινίμπη: Η φλουκοναζόλη (αναστολέας του CYP2C19, 2C9, 3A4) αύξησε την έκθεση της δραστικής ομάδας της αμπροσιτινίμπης κατά 155%. Εάν συγχορηγηθεί με φλουκοναζόλη, προσαρμόστε τη δόση της αμπροσιτινίμπης σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στις πληροφορίες συνταγογράφησης της αμπροσιτινίμπης.

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 και/ή 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 της δόσης 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 ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης κατά 3,7 και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης την ημέρα με 0,25 mg τριαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημίσειας ζωής 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/επίδραση.

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.

Σελεκοξίμη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης φλουκοναζόλης (200 mg την ημέρα) και σελεκοξίμης (200 mg), η C_{max} και AUC της σελεκοξίμης αυξήθηκαν κατά 68% και 134%, αντίστοιχα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της σελεκοξίμης 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 αναγωγάσης: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται (ανάλογα με τη δόση) όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγείται με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή από το CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη (μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός της στατίνης). 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 αναγωγάσης θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση της κρεατινικής κινάσης ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης. Ενδέχεται να είναι απαραίτητες χαμηλότερες δόσεις των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στις πληροφορίες συνταγογράφησης των στατινών.

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

Ιβακαφτόρη (μόνη της ή σε συνδυασμό με φάρμακα της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας): Η συγχωρήγηση με ιβακαφτόρη, έναν ενισχυτή του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), αύξησε την έκθεση σε ιβακαφτόρη κατά 3 φορές και την έκθεση σε υδροξυμεθυλο-ιβακαφτόρη (M1) κατά 1,9 φορές. Είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της ιβακαφτόρης (μόνη της ή σε συνδυασμό), σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ιβακαφτόρης (μόνη της ή σε συνδυασμό).

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

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 την ημέρα 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 τακρόλιμους 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 αρτηριακή πίεση των ασθενών.

Λουρασιδόνη: Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης στο πλάσμα. Εάν η ταυτόχρονη χρήση δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση της λουρασιδόνης σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στις πληροφορίες συνταγογράφησης της λουρασιδόνης.

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 συγχρόνηση 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 συγχωρήθηκε 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 AUC_{24} 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, γλιβενκλαμίδα, γλιπιζίδη, τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης, 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 συγχωρηγείται 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 την ημέρα όταν συνδυάζεται με αυτά τα φάρμακα.

Τολβαπτάνη: Η έκθεση στην τολβαπτάνη αυξάνεται σημαντικά (200% στην AUC; 80% στην C_{max}) όταν η τολβαπτάνη, ένα υπόστρωμα του CYP3A4, συγχωρηγείται με τη φλουκοναζόλη, έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A4, με κίνδυνο σημαντικής αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά σημαντική διούρηση, αφυδάτωση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης, η δόση της τολβαπτάνης θα πρέπει να μειωθεί σύμφωνα με τις οδηγίες στις συνταγογραφικές πληροφορίες της τολβαπτάνης και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τολβαπτάνη.

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 μιας 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 συγχωρήγηση 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 επισημάνσης, 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 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 την ημέρα, 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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Μετά τη θεραπεία με εφάπαξ δόση, συνιστάται περίοδος έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας (που αντιστοιχεί σε 5-6 ημίσεις ζωές) πριν από την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 5.2).

Για μεγαλύτερους κύκλους θεραπείας, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αντισύλληψης, κατά περίπτωση, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 εβδομάδα μετά τη χορήγηση της τελικής δόσης.

Κύηση

Οι μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φλουκοναζόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου ή/και του δεύτερου τριμήνου σε σύγκριση με γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φλουκοναζόλη ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπικές αζόλες κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου.

Δεδομένα από αρκετές χιλιάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν μία αθροιστική δόση ≤ 150 mg φλουκοναζόλης, η οποία χορηγήθηκε κατά το πρώτο τρίμηνο, δεν δείχνουν αύξηση του συνολικού κινδύνου δυσπλασιών στο έμβρυο. Σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης κοόρτης, η έκθεση σε από του στόματος φλουκοναζόλη κατά το πρώτο τρίμηνο συσχετίστηκε με μικρή αύξηση του κινδύνου μυοσκελετικών δυσπλασιών, που αντιστοιχεί σε περίπου 1 επιπλέον περιστατικό ανά 1000 γυναίκες που έλαβαν αθροιστικές δόσεις ≤ 450 mg σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν τοπικές αζόλες και σε περίπου 4 επιπλέον περιστατικά ανά 1000 γυναίκες που έλαβαν αθροιστικές δόσεις άνω των 450 mg. Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος ήταν 1,29 (95% CI 1,05 έως 1,58) για την από στόματος φλουκοναζόλη 150 mg και 1,98 (95% CI 1,23 έως 3,17) για δόσεις άνω των 450 mg φλουκοναζόλης.

Οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες για καρδιακές δυσπλασίες με χρήση φλουκοναζόλης κατά την κύηση παρέχουν ασυνεπή αποτελέσματα. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση 5 μελετών παρατήρησης στις οποίες μετείχαν αρκετές χιλιάδες έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στη φλουκοναζόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου εντοπίζει αυξημένο κατά 1,8-2 φορές κίνδυνο καρδιακών δυσπλασιών σε σύγκριση με τη μη χρήση φλουκοναζόλης ή/και χρήση τοπικών αζολών.

Στις αναφορές περιστατικών περιγράφεται ένα πρότυπο συγγενών διαμαρτιών σε βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν υψηλή δόση (400 έως 800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης κατά τη διάρκεια της κύησης επί 3 μήνες ή περισσότερο, για τη θεραπεία της κοκκιδιοειδομυκητίασης. Στις συγγενείς διαμαρτίες που παρατηρήθηκαν σε αυτά τα βρέφη περιλαμβάνονται η βραχυκεφαλία, η δυσπλασία των ώτων, οι γιγαντιαίες πρόσθιες πηγές εμβρυακού κρανίου, η κύρτωση του μηριαίου οστού και η συνόστωση του βραχιόνιου οστού. Η αιτιώδης σχέση μεταξύ της χρήσης φλουκοναζόλης και των εν λόγω συγγενών διαμαρτιών είναι αβέβαιη.

Η φλουκοναζόλη σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η φλουκοναζόλη σε υψηλές δόσεις και/ή σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός από δυνητικά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις.

Θηλασμός

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα φθάνοντας σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές στο πλάσμα (βλέπε 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 επίμυων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Έχει αναφερθεί φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε σχέση με τη θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.4).

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		Τίγγος		
Καρδιακές διαταραχές			Torsade de pointes (βλέπε παράγραφο 4.4), παράταση διαστήματος QT	

			(βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.4), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Χολόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4), ίκτερος (βλέπε παράγραφο 4.4), χολερυθρίνη αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Φαρμακευτικό εξάνθημα* (βλέπε παράγραφο 4.4), κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλέπε παράγραφο 4.4), σύνδρομο Stevens-Johnson (βλέπε παράγραφο 4.4), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλέπε παράγραφο 4.4), δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, αλωπεκία	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και 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 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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Κύπρος

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

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 14-α-απομεθυλίωσης της λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες. Η συσσώρευση των 14-α-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 την ημέρα 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 την ημέρα 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 εμφανίζει αντιμυκητιασική δραστηριότητα έναντι κλινικά συχνών ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Η *C. glabrata* δείχνει μειωμένη ευαισθησία στη φλουκοναζόλη, ενώ η *C. krusei* και η *C. auris* είναι ανθεκτικές στη φλουκοναζόλη. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) και η επιδημιολογική τιμή αποκοπής (ECOFF, epidemiological cut-off value) της φλουκοναζόλης για την *C. guilliermondii* είναι υψηλότερες από ότι για την *C. albicans*.

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*.

Φαρμακοκινητικές/Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

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 μιας 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.

Σε συνήθως ευαίσθητα είδη *Candida*, ο πιο συχνά συναντώμενος μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής περιλαμβάνει τα ένζυμα στόχους των αζολών τα οποία είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεση της εργοστερόλης. Η αντοχή μπορεί να προκληθεί μέσω μετάλλαξης, αυξημένης παραγωγής ενός ενζύμου, μηχανισμούς εκροής φαρμάκου ή την ανάπτυξη ανισταθμιστικών μονοπατιών.

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης με είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*, τα οποία συχνά έχουν εγγενώς μειωμένη ευαισθησία (*C. glabrata*) ή αντοχή στη φλουκοναζόλη (π.χ. *C. krusei*, *C. auris*). Σε τέτοιες λοιμώξεις μπορεί να χρειασθεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία. Οι μηχανισμοί αντοχής δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως σε κάποια εγγενώς ανθεκτικά (*C. krusei*) ή αναδυόμενα (*C. auris*) είδη *Candida*.

EUCAST Όρια ευαισθησίας

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 (2020), έκδοση 3), Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες, Αντιμυκητιασικοί Παράγοντες, πίνακες Ορίων Ευαισθησίας για την ερμηνεία των MICs, Έκδοση 10,0, σε ισχύ από 2020-02-04). 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>) σε mg/L						Όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος ^A S≤/R> σε mg/L
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Φλουκοναζόλη	2/4	2/4	0,001*/16	--	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.

* = Ως σύνολο η *C. glabrata* βρίσκεται στην κατηγορία I. Οι MICs έναντι της *C. glabrata* πρέπει να ερμηνεύονται ως αντοχή όταν υπερβαίνουν τα 16 mg/L. Η κατηγορία ευαίσθητο (≤ 0.001 mg/L) είναι απλώς για να αποφευχθεί η εσφαλμένη ταξινόμηση των στελεχών "I" ως στελεχών "S". I - Ευαίσθητο, αυξημένη έκθεση (Susceptible, increased exposure): Ένας μικροοργανισμός κατηγοριοποιείται ως Ευαίσθητος, αυξημένη έκθεση, όταν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα θεραπευτικής επιτυχίας επειδή η έκθεση στον παράγοντα αυξάνεται προσαρμόζοντας το δοσολογικό σχήμα ή από τη συγκέντρωσή του στο σημείο της λοίμωξης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες μετά από χορήγηση τόσο ενδοφλεβίως όσο και από στόματος.

Απορρόφηση

Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλώς μετά από χορήγηση από στόματος, και τα επίπεδα στο πλάσμα (και η συστηματική βιοδιαθεσιμότητά της) υπερβαίνουν το 90% των επιπέδων που επιτυγχάνονται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η απορρόφηση της φλουκοναζόλης από το στόμα δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος σε κατάσταση νηστείας επιτυγχάνονται μεταξύ 0,5-1,5 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Ενεπνεύσας τις εκατό τα επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνονται κατά την 4-5 ημέρα με πολλαπλή δοσολογία μια φορά την ημέρα. Η χορήγηση μιας δόσης εφόδου (την ημέρα 1), διπλάσιας από τη συνήθη ημερήσια δόση, επιτρέπει στα επίπεδα στο πλάσμα να φτάσουν τα 90% στα επίπεδα σταθερής κατάστασης έως την ημέρα 2.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής προσεγγίζει περίπου το σύνολο του νερού του σώματος. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (11-12%).

Η φλουκοναζόλη επιτυγχάνει καλή διάχυση εντός όλων των υγρών του σώματος στα οποία μελετήθηκε. Τα επίπεδα της φλουκοναζόλης στον σίελο και στα πτύελα είναι παρόμοια με τα επίπεδα στο πλάσμα. Σε ασθενείς με μυκητιασική μηνιγγίτιδα, τα επίπεδα της φλουκοναζόλης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) είναι περίπου 80% των αντίστοιχων επιπέδων στο πλάσμα.

Υψηλή συγκέντρωση 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 μια δόση 50 mg μια φορά την ημέρα, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά από 12 ημέρες ήταν 73 μg/g και 7 ημέρες μετά τη λήξη της θεραπείας η συγκέντρωση ήταν ακόμη 5,8 μg/g. Στη δόση των 150 mg μια φορά την εβδομάδα, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στην κερατίνη στοιβάδα την 7^η ημέρα ήταν 23,4 μg/g και 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση ήταν ακόμη 7,1 μg/g.

Η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στα νύχια μετά από 4 μήνες των 150 mg μια φορά την εβδομάδα η δόση ήταν 4,05 μg/g σε υγιή και 1,8 μg/g σε νοσούντα 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 (βλέπε παράγραφο 4.5). Επίσης, η φλουκοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής είναι η νεφρική απέκκριση, με περίπου 80% της χορηγούμενης δόσης να εμφανίζεται

στα ούρα ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν. Η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι ανάλογη με την κάθαρση κρεατινίνης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολιτών στην κυκλοφορία.

Ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή από το πλάσμα παρέχει τη δυνατότητα για θεραπεία μιας δόσης στην κοιλιακή καντιντίαση και για 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 ημίσειας 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 θηλάζαν, 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 μια 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 περίπου 38 µg·h/ml ανά δοσολογική μονάδα 1 mg/kg. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 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. Βρέθηκε υψηλότερος χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της φλουκοναζόλης από το πλάσμα περίπου 24 ωρών μετά από μία δόση. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ύστερα από μία 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 ημίσειας ζωής (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 ηλικιωμένους

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 22 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν μία άπαξ δόση 50 mg φλουκοναζόλης από στόματος. 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 ημίσειας ζωής 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 ηλικιωμένους κυμαινόταν, σε γενικές γραμμές, σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα των εθελοντών νεαρής ηλικίας. Συνεπώς, η μεταβολή της διάθεσης της φλουκοναζόλης στους ηλικιωμένους φαίνεται πως συνδέεται με χαρακτηριστικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συγκεκριμένη ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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 μύες και επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν, για 24 μήνες, δόσεις από στόματος ίσες με 2,5, 5 ή 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 2–7 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης). Αρσενικοί επίμυες, 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 επίμυων, 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 επίμυες, 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 επίμυων 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 (βλέπε παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Γυάλινα φιαλίδια: 5 χρόνια.

Πλαστικοποιημένοι σάκκοι από PVC: 12 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να απορρίπτεται.

Από μικροβιολογικής απόψεως, τα αραιωμένα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα είναι πάνω από 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Γυάλινα φιαλίδια: Μην καταψύχετε.

Πλαστικοποιημένοι σάκκοι από PVC: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Για συνθήκες φύλαξης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο έγχυσης τύπου I με σφραγισμένο ελαστικό πώμα και καπάκια αλουμινίου.
Πλαστικοποιημένος σάκος από PVC.

Συσκευασίες:

1 φιαλίδιο που περιέχει 25 ml διαλύματος για έγχυση
1, 48 φιαλίδιο(α) που περιέχει(ουν) 50 ml διαλύματος για έγχυση
1, 40 φιαλίδιο(α) που περιέχει(ουν) 100 ml διαλύματος για έγχυση
1 φιαλίδιο που περιέχει 200 ml διαλύματος για έγχυση

1, 5, 10, 20 πλαστικοποιημένος(οι) σάκος(οι) από PVC που περιέχει(ουν) 100 ml διαλύματος για έγχυση
1, 5, 10, 20 πλαστικοποιημένος(οι) σάκος(οι) από PVC που περιέχει(ουν) 200 ml διαλύματος για έγχυση

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα φλουκοναζόλης για ενδοφλέβια έγχυση είναι συμβατό με τα ακόλουθα χορηγούμενα διαλύματα:

- α) Δεξτρόζης 5% και 20%
- β) Διάλυμα Ringer's
- γ) Διάλυμα Hartmann's
- δ) Χλωριούχου καλίου σε δεξτρόζη
- ε) Διτανθρακικού νατρίου 4,2% και 5%
- στ) Aminosyn 3,5%
- ζ) Χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- η) Dialaflex (διάλυμα διαπεριτοναϊκής κάθαρσης 6,36%)

Η φλουκοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια με ένα από τα παραπάνω αναφερόμενα διαλύματα. Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί ειδικές ασυμβατότητες, εν τούτοις δεν συνιστάται η ανάμιξη της φλουκοναζόλης με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο προ της ενδοφλέβιας έγχυσης.

Το διάλυμα για έγχυση προορίζεται για άπαξ χορήγηση μόνο.

Η αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται κάτω από άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και δυσχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν είναι διαυγές και ελεύθερο σωματιδίων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα
71799/30-9-2016

Κύπρος
13275

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Μαΐου 1990
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Σεπτεμβρίου 2016

Κύπρος
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1 Μαρτίου 1991
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο:
www.eof.gr και <https://www.moh.gov.cy>