

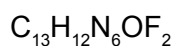
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
(SPC)

RIFAGEN

Fluconazole

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
RIFAGEN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ
Fluconazole: 50MG, 100 MG



2-(2,4-dichlorophenyl)-1, 3-bis-(1H-1,2,4-triazol-1-yl) -2- propanol

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Κάψουλες

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Η φλουκοναζόλη ενδείκνυται για την θεραπεία των ακόλουθων παθολογικών καταστάσεων.

1. Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και λοιμώξεων άλλων περιοχών (πχ πνεύμοντες, δέρμα). Φυσιολογικοί ξενιστές ασθενείς με AIDS, καθώς και ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ή άλλα αίτια ανοσοκαταστολής μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την συντηρητική θεραπεία προς πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς με AIDS.
2. Γενικευμένη καντιντίαση, περιλαμβανομένης της καντινταιμίας, της διαχύτου καντιντίασης και άλλων μορφών οξέως εισβάλλουσών καντινιασικών λοιμώξεων. Σε αυτές περιλαμβάνονται λοιμώξεις του περιτοναίου, του ενδοκαρδίου καθώς και λοιμώξεις των πνευμόνων και του ουροποιητικού συστήματος. Επίσης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα ή ευρισκόμενοι σε μονάδες εντατικής παρακολούθησης, καθώς και ασθενείς λαμβάνοντες κυτταροστατικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Είναι αυτονόητο ότι για τις ενδείξεις 1 και 2, πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ληφθούν καλλιέργειες ή να γίνουν κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις (άμεση μικροσκόπηση, βιοψίες, ορολογικές εξετάσεις) για να απομονωθεί και ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγων.
3. Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις περιλαμβάνουσες την κοκκιδιοϊδομυκητιάση, την παρακοκκιδιοϊδομυκητιάση, τη σποροτρίχωση και την ιστοπλάσμωση σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.
4. Καντιντίαση των βλενογόνων: Σε αυτήν περιλαμβάνονται η στοματοφαρυγγική (ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας), οι μη

επεκτατικές βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις. Καντιουρία χρόνια βλεννογονοδερμική καντιτίαση, ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας. Χρόνια ατροφική στοματική καντιντίαση(στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχιών) ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας. Ασθενείς με διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο.

5. Καντιτίαση των γεννητικών οργάνων:
Κολπική καντιτίαση, ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας (μόνο στην εφ'άπαξ χορήγηση των καψουλών 150mg)
 - α. οξεία
 - β. υποτροπιάζουσα, εφ' όσον η νόσος έχει επιβεβαιωθεί με καλλιέργεια
Καντιπιασική βαλανίτις.
6. Δερματοφυτιάσεις που περιλαμβάνουν τη δερματοφυτίαση ποδών, φιλού δέρματος, μηρογεννητικών πτυχών, την ποικιλόχρου πιτυρίαση, τη δερματοφυτίαση των ονύχων (ονυχομυκητίαση) και δερματικές λοιμώξεις οφειλόμενες στην Candida.
Σημείωση: Η συστηματική θεραπεία στις παραπάνω ενδείξεις προτιμάται όταν η λοίμωξη εκτείνεται σε μεγάλη περιοχή του δέρματος εφορά στο τριχωτό της κεφαλής ή αρρώστους με διαταραγμένους αμυντικούς μηχανισμούς, κακή ανταπόκριση της τοπικής θεραπείας και επιμονή της μυκητιασικής λοίμωξης παρά τη θεραπεία.
7. Πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ουδετεροπενία και κακοήθεις νόσους που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη τέτοιων λοιμώξεων ως αποτέλεσμα χημειοθεραπείας με κυτταροστατικά φάρμακα ή ακτινοθεραπείας και κατόπιν μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Εφιστάται η προσοχή στο γεγονός ότι η χρόνια χορήγηση αζολών αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης *C. Krusei*, *Aspergillus*, *Mucorales*, *Fusarium*, *C. Glabrata*. που συχνά παρουσιάζουν φυσική αντοχή στις αζόλες. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει πριν τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιέργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, ωστόσο αμέσως μετά τη λήψη των ανωτέρω αποτελεσμάτων η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Χρήση σε παιδιά

Το Rifagen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε τριχοφυτία του τριχωτού της κεφαλής.

4.2. Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

Επειδή η απορρόφηση με την από του στόματος χορήγηση είναι ταχεία και πλήρης η ημερήσια δόση φλουκοναζόλης είναι ίδια για την από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση.

Η ημερήσια δόση του πρέπει να καθορίζεται με βάση τη φύση και τη βαρύτητα της μυκητιασικής λοίμωξης. Οι περισσότερες περιπτώσεις κολπικής καντιτίαςης ανταποκρίνονται θεραπευτικώς σε εφάπαξ χορήγηση. Για τις μορφές λοιμώξεων που απαιτούν χορήγηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου οι κλινικές παράμετροι και οι εργαστηριακές δοκιμασίες υποδείξουν υποχώρηση της ενεργού μυκητιασικής λοίμωξης. Η ανεπαρκής χρονική διάρκεια της θεραπείας δυνατόν να οδηγήσει σε

υποτροπή της ενεργού λοίμωξης. Ασθενείς με AIDS και κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα συνήθως απαιτούν θεραπεία συντηρήσεως προς πρόληψη υποτροπής.

ΕΝΗΛΙΚΕΣ

1α. Για τη θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων άλλων περιοχών του σώματος η συνήθης δόση είναι 400mg την πρώτη ημέρα της θεραπείας ακολουθούμενη από δόση 200-400mg άπαξ ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας επί κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων εξαρτάται από την κλινική μυκητολογική ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά συνήθως είναι τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες επί κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας ή 10-12 εβδομάδες μετά την αρνητικοποίηση της καλλιέργειας του ENY.

1β. Για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με AIDS, μετά τη συμπλήρωση της ολοκληρωμένης αρχικής θεραπείας δύναται να χορηγηθεί η Flucanazole επ'αοριστον σε ημερήσια δόση 100-200mg.

2. Για τη θεραπεία της καντινταιμίας, της γενικευμένης καντιντίασης και άλλων βαρειών καντιντιάσεων, η συνήθης δόση του φαρμάκου είναι 400mg την πρώτη ημέρα της θεραπείας, ακολουθούμενη από δόση 200mg ημερησίως. Αν χρειασθεί επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 400mg ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση των ασθενών.

3. Για τις εν τω βάθει μυκητιάσεις μπορεί να απαιτηθούν δόσεις 200-400mg ημερησίως για διάστημα διάρκειας μέχρι 2 ετών. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται.

4. Για την θεραπεία της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης η συνήθης δόση είναι 50-100mg άπαξ ημερησίως επί 7-14 ημέρες. Εάν είναι αναγκαίο, σε ασθενείς με βαριές διαταραχές της λειτουργίας του ανασοποιητικού συστήματος, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Για τη θεραπεία της ατροφικής στοματικής καντιντίασης που παρατηρείται επί τεχνητών οδοντοστοιχιών η συνήθης δόση του φαρμάκου είναι 50mg άπαξ ημερησίως επί 14 ημέρες, χορηγούμενη ταυτόχρονα με την εφαρμογή τοπικών αντισηπτικών μέτρων επί των οδοντοστοιχιών

Για τη θεραπεία άλλων καντιντασικών λοιμώξεων των βλεννογόνων (εκτός της κολπικής καντιντίασης.), π.χ. της οισοφαγίτιδας, των μη διηθητικών βρογχοπνευμονικών λοιμώξεων, της καντιντιουρίας, της χρόνιας βλεννοδερματικής καντιντίασης κλπ, η συνήθης αποτελεσματική δόση της Flucanazole είναι 50-100mg ημερησίως χορηγούμενη επί 14-30 ημέρες.

5. Για τη θεραπεία της κολπικής καντιντίασης και της καντιντασικής βαλανίτιδας πρέπει να χορηγούνται από 150mg από του στόματος ως εφάπαξ δόση.

6. Για δερματικές λοιμώξεις που περιλαμβάνουν τη δερματοφυτίαση των ποδών, του ψιλού δέρματος και των μηρογεννητικών πτυχών καθώς εκείνες που οφείλονται στη Candida, η συνιστώμενη δόση είναι 150mg άπαξ εβδομαδιαίως ή 50mg άπαξ ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από 2 έως 4 εβδομάδες αλλά ειδικά η δερματομυκητίαση των ποδών μπορεί να απαιτήσει θεραπεία έως 6 εβδομάδες. Για την ποικιλόχρου πιτυρίαση η συνιστώμενη δόση είναι 50mg άπαξ ημερησίως για 2 έως 4 εβδομάδες.

Για δερματοφυτιάσεις των ονύχων η συνιστώμενη δόση είναι 150mg άπαξ εβδομαδιαίως. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί από υγιές. Η ανάπτυξη υγιών νυχιών στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών φυσιολογικά απαιτεί 3 με 6 μήνες και 6-12 μήνες αντίστοιχα. Ωστόσο, ο ρυθμός ανάπτυξης μπορεί να ποικίλει σημαντικά από άτομο σε άτομο και εξαρτάται και από την ηλικία του ατόμου. Περιστασιακά μετά την επιτυχή θεραπεία των μακροχρόνιων λοιμώξεων, τα νύχια μπορεί να παραμείνουν δύσμορφα.

8. Για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν γενικευμένη λοίμωξη π.χ ασθενείς που αναμένεται να έχουν βαριά ή παρατεταμένη ουδετεροπενία, όπως ασθενείς προς μεταμόσχευση μυελού η συνιστώμενη δόση είναι 400mg άπαξ ημερησίως και για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ουδετεροπενία και κακοήθεις νόσους που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη τέτοιων λοιμώξεων ως αποτέλεσμα χημειοθεραπείας με κυτταροστατικά φάρμακα ή ακτινοθεραπείας η δόση κυμαίνεται από 50-400mg άπαξ ημερησίως. Η χορήγηση πρέπει να ξεκινά αρκετές μέρες πριν την εκδήλωση της αναμενόμενης ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες μετά την αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων κυττάρων σε τιμές άνω των 1000 κυττάρων ανά mm³.

Χρήση σε παιδιά

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

Για παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία, βλέπε την δοσολογία στην παράγραφο «ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία»

Παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων

Η συνιστώμενη δόση για καντιντίαση των βλεννογόνων είναι 3mg/kg ημερησίως. Δόση εφόδου ίση με 6mg/kg μπορεί να χρησιμοποιηθεί την πρώτη μέρα για ταχύτερη επίτευξη σταθεροποιημένων επιπέδων στο αίμα.

Για την θεραπεία της γενικευμένης καντιντίασης και των κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων, η συνιστώμενη δόση είναι 6-12mg/kg ημερησίως, εξαρτώμενη από τη βαρύτητα της νόσου.

Για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή που διατρέχουν κίνδυνο ουδετεροπενίας ως αποτέλεσμα κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, η δόση πρέπει να είναι 3-12mg/kg ημερησίως, εξαρτώμενη από την έκταση και τη διάρκεια της προκληθείσας ουδετεροπενίας(βλέπε δοσολογία ενηλίκων).

Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται σε παιδιά.

Παιδιά ηλικίας 4 εβδομάδων ή νεότερα

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουконаζόλη αργά. Κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής τους, πρέπει να χρησιμοποιείται για τις ίδιες ενδείξεις και στην ίδια δόση σε mg/kg με αυτή που χορηγείται στα μεγαλύτερα παιδιά (βλ. Ανωτέρω), αλλά να χορηγείται κάθε 72 ώρες. Κατά τη διάρκεια των 3-4 εβδομάδων της ζωής τους, η ίδια δόση πρέπει να χορηγείται κάθε 48 ώρες. Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα για να υποστηρίξουν αυτή την ποσολογία στα νεογνά (βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες)

Η μέγιστη δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12 mg/kg κάθε 72 ώρες στα παιδιά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής τους. Για παιδιά 3 έως 4 εβδομάδων δε πρέπει να υπερβαίνει τα 12 mg/kg κάθε 48 ώρες.

Η φαρμακοκινητική της φλουκοναζόλης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Εφ' όσον δεν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να χορηγούνται οι συνήθεις δόσεις του φαρμάκου. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) το δοσολογικό σχήμα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κατωτέρω οδηγία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η Flucanazole αποβάλλεται κυρίως δια των ούρων υπό αναλλοίωτη μορφή. Σε χορήγηση εφάπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, πρέπει να χορηγείται μια αρχική δόση εφόδου από 50 έως 400mg. Στη συνέχεια, μετά τη δόση εφόδου, η ημερήσια δόση (σύμφωνα με τις ενδείξεις) πρέπει να βασίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων/ Ημερήσια δόση
>50	100%
11-50	50%
Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100% Μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης.

Όταν η κρεατινίνη ορού είναι ο μόνος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας, εφαρμόζεται ο πιο κάτω τύπος για ανεύρεση της κάθαρσης κρεατινίνης:

$$\text{Ανδρες: } \frac{\text{βάρος σώματος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία})}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/100ml)}}$$

Γυναίκες: το 0,85 της τιμής των ανδρών.

Χορήγηση

Η φλουκοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα ή με ενδοφλέβια έγχυση σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει τα 10ml/λεπτό. Η οδός χορήγηση 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. Η φλουκοναζόλη φέρεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%. Κάθε φιαλίδιο των 200mg (φιαλίδια των 100ml) περιέχει 15mmol Na⁺ και Cl⁻. Δεδομένου ότι η φλουκοναζόλη διατίθεται σε αραιό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, σε ασθενείς που απαιτείται περιορισμός λήψεων νατρίου ή υγρών, πρέπει να εξετάζεται ο ρυθμός χορήγησης υγρών.

4.3. Αντενδείξεις

Η Flucanazole δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γνωστή ευαισθησία στο φάρμακο ή σε συγγενή σκευάσματα αζολών.

Επιπλέον αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης με σιζαπρίδη ή τερφεναδίνη οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4. βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική βλάβη: η χορήγηση φλουκοναζόλης έχει συσχετιστεί σε σπάνιες περιπτώσεις με σοβαρή ηπατοξικότητα που σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις ήταν μοιραία, ιδίως για ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε ασθενείς που παίρνουν φλουκοναζόλη και εμφανίζουν ηπατοξικότητα δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, διάρκεια θεραπεία και φύλο ή ηλικία των ασθενών. Η ηπατοξικότητα από φλουκοναζόλη είναι συνήθως αλλά όχι πάντα 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 εξέλιξης σοβαρής ηπατικής βλάβης. Η φλουκοναζόλη θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία ενδεικτικά ηπατικής νόσου, τα οποία μπορεί να οφείλονται στην φλουκοναζόλη.

Σπάνια ασθενείς έχουν αναπτύξει αποφολιδωτική δερματίτιδα, 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 οφειλομένων στη χρήση πολλών φαρμάκων. Αν εμφανιστεί εξάνθημα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις το οποίο θεωρηθεί ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο πρέπει να διακοπεί. 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 του δέρματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως και με τις υπόλοιπες αζόλες, έχει αναφερθεί αναφυλακτική αντίδραση.

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένου του Rifagen, έχουν συσχετισθεί, με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και torsade de pointes σε ασθενείς τους οποίους έχει χορηγηθεί FLUCONAZOLE. Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ FLUCONAZOLE και παράτασης του διαστήματος QT δεν έχει επαρκώς θεμελιωθεί, το FLUCONAZOLE, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενδεχόμενες προαρρυθμικές καταστάσεις όπως:

- Συγγενή ή τεκμηριωμένη παράταση του διαστήματος QT
- Μυοκαρδιοπάθεια, ιδίως όταν δεν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
- Ενεργές συμπτωματικές αρρυθμίες
- Ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή για την οποία είναι γνωστό ότι

παρατείνει το διάστημα QT
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία και υπασβεστιαίμια.
Βλέπε 4.5 αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.
Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην λακτόζη ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά

Σε μελέτη αλληλεπιδράσεως το φάρμακο βρέθηκε ότι αυξάνει το χρόνο προθρομβίνης μετά την χορήγηση warfarin σε υγιή άρρενα άτομα. Παρότι το μέγεθος της μεταβολής ήταν μικρό (12%), συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Σουλφονουλορίες

Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει την ημιπερίοδο ζωής των ταυτόχρονα χορηγούμενων σουλφονουλοριών απο του στόματος (χλωροπροπαμίδη, γλυβενκλαμίδη, γλυπιζίδη και τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Η φλουκοναζόλη και οι απο του στόματος σουλφονουλορίες μπορεί να χορηγηθούν ταυτόχρονα σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά η δυνατότητα εμφανίσεως υπογλυκαιμικών επεισοδίων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Υδροχλωροθειαζίνη

Σε μελέτη κινητική αλληλεπιδράσεως, η ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων υδροχλωροθειαζίδης σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν φλουκοναζόλη αύξησε τις πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα κατά 40%. Το αποτέλεσμα αυτού του μεγέθους δεν θα πρέπει να καθιστά αναγκαία την μεταβολή του δοσολογικού σχήματος του φαρμάκου σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και διουρητικά φάρμακα, παρότι ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει να έχει υπόψη του τα παραπάνω.

Φαινυτοΐνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης και της phenytoin μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της phenytoin σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμφοτέρων των φαρμάκων, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της phenytoin στο αίμα και να προσαρμόζεται η δόση αυτής ώστε να διατηρούνται τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

Αντισυλληπτικά από του στόματος

Έχουν γίνει δυο φαρμακοκινητικές μελέτες κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φαρμάκου σε συνδυασμένη χορήγηση με από του στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά την μελέτη χρησιμοποιήσεως δόσεων 50mg της φλουκοναζόλης ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200mg ημερησίως, οι υπό την καμπύλη πυκνοτήτων περιοχές (AUC) της ethinyl estradiol και της levonorgestel αυξήθηκαν κατά 40% και 24% αντιστοίχως. Ως εκ τούτου η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του ταυτοχρόνως λαμβανόμενου απο του στόματος αντισυλληπτικού φαρμάκου.

Ριφαμπικίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης και της ριφαμπικίνης προκάλεσε μείωση κατά 25% της AUC και βράχυνση κατά 20% της ημιπεριόδου ζωής του φαρμάκου. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και ριφαμπικίνη πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της αυξήσεως της δόσεως της φλουκοναζόλης.

Κυκλοσπορίνη

Σε φαρμακοκινητική μελέτη επι ασθενών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρών βρέθηκε ότι η χορήγηση φλουκοναζόλης σε δόση 200mg ημερησίως προκάλεσε βραδεία αύξηση των πυκνοτήτων της κυκλοσπορίνης. Εν τούτοις σε άλλη μελέτη κατά την οποία χορήγηθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης ίσες προς 100mg ημερησίως δεν προκλήθηκε επίδραση επί των πυκνοτήτων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

"ΠΡΟΣΟΧΗ! Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη για περισσότερο από 10 ημέρες ή η φλουκοναζόλη χορηγείται σε ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 200mg χρειάζεται έλεγχος και παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα, διότι μπορεί να αυξηθούν με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικών ενεργειών".

Θεοφυλλίνη

Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo) , η χορήγηση της Flucanazole σε δόση 200mg επι 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 εκ θεοφυλλίνης πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας εκ θεοφυλλίνης κατά το χρόνο λήψεως της Flucanazole , η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως επι εμφάνιση σημείων τοξικότητας.

Ζιδοβουδίνη

Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα ζιδοβουδίνης, πιθανότατα λόγω του μειωμένου ρυθμού μετατροπής της στον κυρίως μεταβολίτη της. Μία μελέτη καθόρισε τα επίπεδα της ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με AIDS ή ARC(σύνδρομο σχετιζόμενο με το AIDS) πριν και μετά τη χορήγηση φλουκοναζόλης, 200mg ημερησίως για 15 ημέρες. Παρατήρηθηκε σημαντική αύξηση στην υπό την καμπύλη πυκνοτήτων περιοχή (AUC), ίση με 20%. Τα επίπεδα ζιδοβουδίνης, σε HIV ασθενείς, εξετάστηκαν σε μία δεύτερη τυχαίοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων και δύο θεραπειών. Σε δύο περιπτώσεις, σε χρονική απόσταση 21 ημερών, ασθενείς έλαβαν 200mg ζιδοβουδίνης κάθε 8 ώρες με ή χωρίς 400mg φλουκοναζόλης, ημερησίως για 7 ημέρες. Η AUC της ζιδοβουδίνης αυξήθηκε σημαντικά (74%) κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό τον συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να ελέγχονται για την πιθανότητα ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στην ζιδοβουδίνη.

Τερφεναδίνη

Εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών αρρυθμιών που έχουν παρουσιαστεί, δευτερογενώς προς την παράταση του διαστήματος QTC σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιμυκητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη, πραγματοποιήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης. Μία μελέτη με δόσεις 200mg φλουκοναζόλης ημερησίως, δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QT. Μία άλλη μελέτη με δόσεις φλουκοναζόλης 400 και 800 mg ημερησίως, έδειξε ότι ημερήσιες δόσεις φλουκοναζόλης 400mg ή μεγαλύτερες προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων της τερφεναδίνης στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων. Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης, σε δόσεις μικρότερες από 400mg ημερησίως, και τερφεναδίνης πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά. Η

συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις 400mg ή μεγαλύτερες αντενδείκνυται. (Βλέπε Αντενδείξεις)

Αστεμιζόλη

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα σιζαπρίδη, αστεμιζόλη ή άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450, μπορεί να σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων των φαρμάκων αυτών στον ορό του αίματος. Λόγω απουσίας σαφών πληροφοριών, απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αστεμιζόλης. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά.

Σιζαπρίδη

Έχουν αναφερθεί καρδιακά επεισόδια που περιλαμβάνουν torsadepointes σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σιζαπρίδη.

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από ένζυμο CYP 3A4. Επειδή η φλουκοναζόλη αναστέλλει το ένζυμο αυτό η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του QT διαστήματος, κοιλιακές αρρυθμίες Torsades de pointes). Για αυτό να μην συγχορηγείται η σιζαπρίδη με αζόλες (Βλέπε αντενδείξεις).

Βενζοδιαζεπίνες (βραχείας δράσης)

Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοναζόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Η δράση αυτή με την μιδαζολάμη φαίνεται να είναι περισσότερο σημαντική μετά την από του στόματος χορήγηση, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση φλουκοναζόλης.

Στην περίπτωση που απαιτείται η ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη, ώστε να μειωθεί η δοσολογία της βενζοδιαζεπίνης ενώ θα πρέπει οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Ενδογενή στεροειδή

50 mg του Fluconazole, ημερησίως δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των ενδογενών στεροειδών στις γυναίκες, ενώ τη δόση 200 – 400 mg ημερησίως δεν έχει σημαντική κλινική επίδραση στα επίπεδα ενδογενών στεροειδών ή στην ανταπόκριση που ρυθμίζεται από την ACTH σε υγιείς άρρενες εθελοντές.

ΡΙφαμπουτίνη

Υπάρχουν αναφορές ότι όταν η φλουκοναζόλη συγχορηγείται με την ριφαμπουτίνη, υπάρχει αλληλεπίδραση που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης στον ορό. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Τακρόλιμος

Έχει αναφερθεί ότι, όταν η φλουκοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με τον τακρόλιμο, υπάρχει αλληλεπίδραση που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου στον ορό. Υπάρχουν αναφορές νεφροτοξικότητας σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φλουκοναζόλη και τακρόλιμο ταυτόχρονα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και τακρόλιμο πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Μελέτες αλληλεπίδρασης απέδειξαν ότι σε ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης από του στόματος με τροφή, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή μετά από ολική ακτινοβολία του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική μεταβολή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης.

Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν έχουν γίνει μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα, αλλά ότι τέτοιες αλληλεπιδράσεις δυνατόν να συμβούν.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά τη κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Υπάρχουν αναφορές πολύμορφων συγγενών ανωμαλιών σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg / ημέρα) φλουκοναζόλης για 3 ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοϊδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάματα δεν είναι σαφής.

Η χρήσης του φαρμάκου στην κύηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός ασθενών με βαριές και επαπειλούσες τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις και μόνο εάν κατά την κρίση του ιατρού τα αναμενόμενα οφέλη από τη θεραπεία υπερκαλύπτουν τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Επαρκής αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Χρήση στη γαλουχία

Η φλουκοναζόλη ανιχνεύτηκε σε γάλα γυναικών σε πυκνότητες παρόμοιες με εκείνες του πλάσματος και επομένως δεν συνίσταται η χρήση του φαρμάκου στις θηλάζουσες μητέρες.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πείρα από τη χρήση της φλουκοναζόλης υποδεικνύει ότι η θεραπεία είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων από τον ασθενή.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το RIFAGEN είναι κατά κανόνα καλώς ανεκτό. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια κλινικών μελετών και σχετίζονται με την φλουκοναζόλη είναι:

Διαταραχές νευρικού συστήματος: κεφαλαλγία. Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος : κοιλιακό άλγος διάρροια μετεωρισμός, ναυτία. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού : εξάνθημα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών : Ηπατική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων θανάτων, αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης, SGOT και SGPT. Σε μερικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε ασθενείς με βαριές υποκείμενες νόσους όπως το AIDS και ο καρκίνος, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FLUCONAZOLE και συγκριτικά φάρμακα έχουν παρατηρηθεί διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, της λειτουργίας του αιμοποιητικού συστήματος καθώς και ηπατικές διαταραχές (βλέπε 2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση), αλλά η κλινική σημασία και η αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία είναι αμφίβολη. Από την αποκτηθείσα εμπειρία, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες : Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος : Λευκοπενία

συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας, ακοκκιοκυτταραιμίας και θρομβοκυτοπενίας. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος : αναφυλαξία (συμπεριλαμβάνονται αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, κνησμός, κνίδωση). Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης : Υπερχοληστεριναιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία. Διαταραχές του νευρικού συστήματος : ζάλη, σπασμοί, διαταραχές της γεύσης. Καρδιαγγειακές διαταραχές : παράταση του διαστήματος QT, torsade de pointes (βλέπε 2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση). Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος : Δυσπεψία, έμετος. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών : μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική νέκρωση, ίκτερος. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού : αλωπεκία, αποφολιδωτικές διαταραχές του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου STEVENS – JOHNSON και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Παιδιατρικοί πληθυσμοί : το προφίλ και η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών σε παιδιά είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

4.9. Υπερδοσολογία

Έχει αναφερθεί μία περίπτωση υπερδοσολογίας με φλουκοναζόλη: Ασθενής 42 ετών με HIV ανέπτυξε παραισθήσεις και παρουσίασε παρανοειδή συμπεριφορά μετά από λήψη 8200mg φλουκοναζόλης. Έγινε εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και η κατάσταση του αποκαταστάθηκε μέσα σε 48 ώρες. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης γίνεται συμπτωματική θεραπεία(θεραπεία υποστήριξης και εφ' όσον είναι αναγκαία η πλύση στομάχου)

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 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα τριαζολούχων αντιμυκητιακών παραγόντων και είναι ένας ισχυρός και ειδικός αναστολέας της σύνθεσης στερολών απο τους μύκητες. Το φαρμακο χορηγούμενο τόσο απο το στόμα όσο και ενδοφλεβίως, ήταν δραστικό σε ποικιλία πειραματικών μυκητιάσεων σε πειραματόζωα. Η δραστηριότητά του αποδείχτηκε εναντίον συστηματικών μυκητιάσεων, όπως είναι λοιμώξεις που οφείλονται σε είδη *Candida*, συμπεριλαμβανομένης και της συστηματικής καντινιτιάσεως σε πειραματόζωα που έχουν υποστεί ανοσοκαταστολή, στον *cryptococcus neoformans*, συμπεριλαμβανομένων και ενδοκρανιακών λοιμώξεων, σε είδη *Microsporium* και σε είδη *Trichophyton*.

Η φλουκοναζόλη έχει επίσης αποδειχτεί δραστική σε ενδημικές μυκητιάσεις, περιλαμβανομένων και λοιμώξεων που οφείλονται στον μύκητα *blastomyces dermatitidis*, λοιμώξεων που οφείλονται στον *coccidioides immitis* και *Histoplasma capsulatum* σε φυσιολογικά και ανοσοκατασταλαθέντα πειραματόζωα.

Η φλουκοναζόλη παρουσιάζει υψηλή εξειδίκευση για τα ένζυμα που εξαρτώνται από το κυτόχρωμα Π-450 των μυκήτων. Η φλουκοναζόλη χορηγούμενη σε δόση 50mg ημερησίως μέχρι 28 ημέρες, βρέθηκε ότι δεν επηρεάζει τις πυκνότητες της τεστοστερόνης του πλάσματος στους άνδρες ή τις πυκνότητες της στεροειδών στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η χορήγηση δόσεων φλουκοναζόλης 200-400 mg ημερησίως δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση επί των επιπέδων των ενδογενών στεροειδών ή επί της διεγερτικής ανταπόκρισης στην ACTH σε υγιείς άρρηνες εθελοντές. Μελέτες αλληλεπίδρασης με την antipyrene υποδεικνύουν ότι εφ' άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησής της απο το στόμα ή ενδοφλεβίως. Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλώς μετα χορήγηση απο το στόμα, οι δε πυκνότητές της στο πλάσμα και η συστηματική βιοδιαθεσιμότητά της υπερβαίνουν το 90% των πυκνοτήτων, που επιτυγχάνονται κατόπιν ενδοφλέβιου χορήγησης.

Η απορρόφηση της φλουκοναζόλης δεν επηρεάζεται απο την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες πυκνότητες στο αίμα επι νήστεως ατόμου επιτυγχάνονται μετά 1-2 ώρες απο της χορηγήσεως της, με ημιτερίοδο αποβολής απο το πλάσμα περίπου 30 ώρες. Οι πυκνότητες στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Μετά απο 5-10 ημέρες χορήγησης φλουκοναζόλης απαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η χορήγηση δόση εφόδου, διπλάσιας της συνήθους, για πρώτη ημέρα της θεραπείας συντελεί ώστε να επιτυγχάνονται πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες περίπου προς το 90% των σταθεροποιημένων επιπέδων αυτού κατα τη δεύτερη ημέρα χορηγήσεως. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του ύδατος στον οργανισμό. Η δέσμευση του φαρμάκου απο 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 κερατινή στοιβάδα, στην επιδερμίδα του χορίου και στο εκκριμα ιδρώτα. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατινή στοιβάδα. Με δόσεις 50mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά 12 ημέρες ήταν 73μg/g και 7 ημέρες μετά τη λήξη της θεραπείας παρέμεινε ίση με 5,8μg/g. Με δόση 150mg άπαξ εβδομαδιαίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στην κερατινή στοιβάδα την έβδομη ημέρα, ήταν 23,4μg/g και 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση παρέμεινε ίση με 7,1μg/g.

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

Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι οι νεφροί και 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 ζωής του φαρμάκου στο πλάσμα σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρέχει τη δυνατότητα για εφ' άπαξ ημερήσια χορήγησή του κατά τη θεραπεία δια μιας απλής ημερήσιας δόσης και δια μιας απλής εβδομαδιαίας δόσης επί όλων των άλλων μυκητιασικών λοιμώξεων στις οποίες ενδείκνυται.

Μία μελέτη συνέκρινε τις συγκεντρώσεις στον σίελο και στο πλάσμα, που προέκυψαν από χορήγηση μιας απλής δόσης 100mg φλουκοναζόλης η οποία χορηγήθηκε ως πόσιμο εναιώρημα (ξεπλενοντας και κρατώντας το στο στόμα για δύο λεπτά προ της κατάποσης) ή ως κάψουλα. Η μέγιστη συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στον σίελο, μετά τη χορήγηση του εναιωρήματος παρατηρήθηκε 5 λεπτά μετά την κατάποση και ήταν 182 φορές υψηλότερη της μέγιστης συγκέντρωσης της φλουκοναζόλης στο σίελο που παρατηρήθηκε 4 ώρες μετά την κατάποση της κάψουλας. Μετά από 4 ώρες περίπου, οι συγκεντρώσεις της φλουκοναζόλης στο σίελο ήταν παρόμοιες. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά του ρυθμού αποβολής της φλουκοναζόλης από τον σίελο ή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο πλάσμα για τις δύο φαρμακοκινητικές μορφές. Σε αρρώστους με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF κάτω από 20ml/min) ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται από 30 ώρες σε 98 ώρες. Επομένως, χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και λιγότερο με την περιτοναϊκή κάθαρση.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Φαρμακοκινητικά δεδομένα εκτιμήθηκαν σε 113 παιδιατρικούς ασθενείς σε 5 μελέτες: 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις, 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις και μια μελέτη που διεξήχθη σε πρόωρα νεογνά. Τα δεδομένα από μία μελέτη δεν ήταν ερμηνεύσιμα λόγω αλλαγών στη φαρμακοτεχνική μορφή σε κάποιο σημείο στην 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 εφάπαξ χορήγηση βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με το χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα, ύστερα από εφάπαξ 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 αυτή από την 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 την γέννηση ήταν 0,9 kg (εύρος τιμών 0,75 – 1,10 kg). Επτά ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Ο μέγιστος αριθμός δόσεων ήταν πέντε ενδοφλέβιες ενγχύσεις φλουκοναζόλης των 6 mg/kg, οι οποίες χορηγήθηκαν 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) την 13^η ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (μg.h/ml) ήταν 271 (εύρος τιμών 173-385) την 1^η ημέρα αυξήθηκε σε 490 (εύρος τιμών 292-734) την 7^η ημέρα, ενώ μειώθηκε σε 360 (εύρος τιμών 167-566) την 13^η ημέρα. Ο όγκος κατανομής (ml/kg) ήταν 1138 (εύρος τιμών 1070-1470) την ημέρα 1 και αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στα 1184 κατά μέσον όρο (εύρος τιμών 510-2130) την 7^η ημέρα και στα 1328 (εύρος τιμών 1040-1680) την 13^η ημέρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

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 10mg/kg/ημέρα (περίπου 2-7 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης) Αρσενικοί αρουραίοι, στους οποίους χορηγήθηκαν 5 και 10mg/kg/ημέρα φλουκοναζόλης, παρουσίασαν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

Μεταλλαξιόγένεση

Η φλουκοναζόλη με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε 4 στελέχη του βακτηρίου S. TYMPHIMURIUM όπου μελετήθηκε η δράση της καθώς και στο σύστημα L5178Y λεμφώματος ποντικού. Κυτταρογενετικές μελέτες in vivo (κύτταρα μυελού των οστών ποντικών, ύστερα από στοματική χορήγηση φλουκοναζόλης) και in vitro (ανθρώπινα λεμφοκύτταρα εκτεθειμένα σε 1000mg/ml φλουκοναζόλης) δεν έδειξαν χρωματοσωμικές μεταλλάξεις.

Διαταραχές γονιμότητας

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε την γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόμα ημερήσιες 5, 10, 20mg/kg ή παρεντερικές δόσεις 5, 25 ή 75mg/kg, αν και υπήρξε μικρή καθυστέρηση της έναρξης του τοκετού με δόσεις 20mg/kg p.o. Σε μια ενδοφλέβια περιγεννητική μελέτη σε αρουραίους με δόσεις 5,

20 και 40mg/kg παρατηρήθηκε σε μερικά έγκυα πειραματόζωα, δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20mg/kg (περίπου 5-15 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης) και των 40mg/kg, αλλά όχι στο επίπεδο των 5mg/kg. Οι διαταραχές του τοκετού διαφαινονται 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. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Καταλογος εκδόχων

Lactose Monohydrate, Maize Starch, Silicon Dioxide Colloidal, Magnesium Stearate, Sodium Lauryl Sulfate, Maize starch pregelatinised
Σύνθεση κενής κάψουλας: Gelatin, Indigo Carmine FD&C blue E132, Titanium Dioxide E171.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Θερμοκρασία περιβάλλοντος.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 1 ή 2 blister PVC/αλουμινίου των 7 καψουλών το καθένα.

6.6. Οδηγίες χρήσης & χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται

6.7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Δικαιούχος: Genepharm A.E.
18ο χιλ.Λ.Μαραθώνος
153 51Παλλήνη
Αττική

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: Genepharm A.E.
18ο χιλ.Λ.Μαραθώνος
153 51Παλλήνη
Αττική

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 41587/01/29-9-2009

Κωδικός συσκευασίας: 208840101
208840102

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

30-6-1994

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23-9-2009_