

---

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## DALRICH

Κάψουλες, fluconazole των 150 mg/cap

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**

DALRICH.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ:**

Κάθε κάψουλα περιέχει 150 mg Fluconazole.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:**

Καψάκιο σκληρό.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

**4.1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:**

1. Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και λοιμώξεων άλλων περιοχών (π.χ. πνεύμονες, δέρμα). Ανοσοεπαρκείς ξενιστές και ασθενείς με AIDS, καθώς και ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ή άλλα αίτια ανασοκαταστολής μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία. Το DALRICH μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς με AIDS.

2. Συστηματική καντιντίαση, περιλαμβανομένης της καντιναιμίας σε κλινικά σταθερούς και μη ουδετεροπενικούς αρρώστους, της διάσπαρτης καντιντίασης και εστιακών καντιντιάσεων (λοιμώξεις του περιτοναίου, του ενδοκαρδίου, των πνευμόνων και του ουροποιητικού συστήματος). Επίσης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα ή ευρισκόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας, καθώς και ασθενείς λαμβάνοντες κυτταροστατικά ή ανοσοκατασταλικά 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, ουρολογικές εξετάσεις) για να απομονωθεί και ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγων.

3. Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις περιλαμβάνουσες την κοκκιδιοϊδομυκητίαση, την παρακοκκιδιοϊδομυκητίαση, τη σποροτρίχωση και την ιστοπλάσμωση σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

4. Καντιντίαση των βλεννογόνων: Στοματοφαρυγγική, οισοφαγική καντιντίαση (ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας), μη διηθητικές βρογχοπνευμονικές καντιντιάσεις. Καντιντουρία σε μεταμόσχευση νεφρού και ουδετεροπενικούς ασθενείς, χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση. Χρόνια ατροφική στοματική καντιντίαση (στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχιών), ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας. Ασθενείς κυρίως με διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο.

5. Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων:

Κολπική καντιντίαση, 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.

Καντινιασική βαλανίτις

6. Δερματοφυτιάσεις που περιλαμβάνουν τη δερματοφυτίαση ποδών, ψιλού 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, αφορά 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 κακοήθειες νόσους που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη τέτοιων λοιμώξεων ως αποτέλεσμα χημειοθεραπείας με κυτταροστατικά φάρμακα ή ακτινοθεραπείας και κατόπιν μεταμόσχευση μυελού. 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 καλλιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, ωστόσο αμέσως μετά τη λήψη των ανωτέρω αποτελεσμάτων, η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

#### **Χρήση σε παιδιά:**

Το DALRICH δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε τριχοφυτία του τριχωτού της κεφαλής.

#### **4.2. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ:**

Η ημερήσια δόση του πρέπει να καθορίζεται με βάση τη φύση και τη βαρύτητα της μυκητιασικής λοίμωξης. Οι περισσότερες περιπτώσεις κολπικής καντιντίαςης 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 ή με υποτροπιάζουσα στοματοφαρυγγική καντιντίαση συνήθως απαιτούν θεραπεία συντηρήσεως προς πρόληψη υποτροπής.

#### **Ενήλικες :**

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 και 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 φλουконаζόλη επ' αόριστον 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 μέχρι 2 ετών. Η διάρκεια της θεραπείας 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 ανοσοποιητικού 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 είναι 50mg άπαξ ημερησίως επί 14 ημέρες, χορηγούμενη ταυτόχρονα με την εφαρμογή τοπικών αντισηπτικών μέτρων επί των οδοντοστοιχιών.

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

5. Για τη θεραπεία της κολπικής καντιντίασης και της καντινιασικής βαλανίτιδας πρέπει να χορηγούνται 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 δερματοφυτίσεις 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 δάκτυλα των χεριών και των ποδιών φυσιολογικά απαιτεί 3 με 6 μήνες και 6 με 12 μήνες αντίστοιχα. Ωστόσο, ο ρυθμός ανάπτυξης μπορεί να ποικίλει σημαντικά από άτομο σε άτομο και εξαρτάται και από την ηλικία του ατόμου. Περιστασιακά, μετά την επιτυχή θεραπεία των μακροχρόνιων λοιμώξεων, τα νύχια μπορεί να παραμείνουν δύσμορφα.

7. 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 ή 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 mm<sup>3</sup>.

#### **Χρήση σε παιδιά:**

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

Για παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία, βλέπε τη δοσολογία στην παράγραφο «Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία».

#### **Παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων :**

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

Για τη 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 – 12 mg/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 νεώτερα :**

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουконаζόλη αργά. Κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής

τους, πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια δόση σε mg/kg με αυτή που χορηγείται στα μεγαλύτερα παιδιά (βλ. ανωτέρω), αλλά να χορηγείται κάθε 72 ώρες. Κατά την 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 δοσολογία στα νεογνά (βλέπε παράγραφο 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 :**

Εφόσον 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 φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως δια των ούρων, υπό αναλλοίωτη μορφή. Σε χορήγηση εφάπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών δόσεων DALRICH σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, πρέπει να χορηγείται μία 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)	Ποσοστό συνιστώμενης δόσης
> 50	100%
11 - 50	50%
Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100% μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισεως

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

#### 4.3. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ :**

Το DALRICH δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γνωστή ευαισθησία στο φάρμακο ή σε οποιοδήποτε από τα αδρανή έκδοχα του ή σε συγγενή σκευάσματα αζολών. Το DALRICH δεν πρέπει να συγχορηγείται με σισαπρίδη 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. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ :**

Ηπατική βλάβη: Η χορήγηση φλουκοναζόλης έχει συσχετισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με σοβαρή ηπατοτοξικότητα που σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις ήταν μοιραία, ιδίως για ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε ασθενείς που παίρνουν φλουκοναζόλη και εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, διάρκεια θεραπείας και φύλο ή ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα από 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 εξέλιξης σοβαρής ηπατικής βλάβης. Η φλουκοναζόλη θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστούν κλινικά συμπτώματα και 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 οφειλόμενων στη χρήση πολλών φαρμάκων. Αν εμφανιστεί εξάνθημα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις, το οποίο θεωρηθεί ότι οφείλεται στο DALRICH, 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 DALRICH να διακόπτεται αν εμφανιστούν φουσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα του δέρματος.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως και με τις υπόλοιπες αζόλες, έχει αναφερθεί αναφυλακτική αντίδραση.

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανόμενης και της φλουκοναζόλης, 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 στους οποίους είχε χορηγηθεί φλουκοναζόλη. Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ φλουκοναζόλης και παράτασης του διαστήματος QT δεν έχει επαρκώς θεμελιωθεί, το DALRICH πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενδεχόμενες προαρρυθμικές καταστάσεις όπως:

- Συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT.
- Μυοκαρδιοπάθεια, ιδίως όταν 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 στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ :**

Οι αλληλεπιδράσεις με τα παρακάτω φάρμακα, σχετίζονται με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης και η σχέση τους με τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 150 mg φλουκοναζόλης δεν έχει επαρκώς θεμελιωθεί.

##### **Ριφαμπικίνη :**

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

##### **Υδροχλωροθειαζίδη :**

Σε μελέτη κινητικής αλληλεπίδρασης, η ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων υδροχλωροθειαζίδης σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν φλουκοναζόλη αύξησε τις συγκεντρώσεις της φλουκοναζόλης στο πλάσμα κατά 40%. Ένα αποτέλεσμα αυτής της τάξης μεγέθους δε θα πρέπει να καθιστά αναγκαία τη μεταβολή του δοσολογικού σχήματος του DALRICH σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και διουρητικά φάρμακα, παρότι ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να έχει υπόψη τα παραπάνω.

##### **Αντιπηκτικά :**

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι αυξάνει το χρόνο προθρομβίνης (12%) μετά τη χορήγηση βαρφαρίνης σε υγιή άρρενα άτομα. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά έχουν αναφερθεί, όπως και με τις άλλες αντιπηκτικές αζόλες, αιμορραγικά συμβάματα (μώλωπες, επίσταξη, γαστρεντερική αιμορραγία, αιματοουρία και μέλαινα) σε συσχέτιση με την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη. Ο χρόνος προθρομβίνης σε ασθενείς

που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά θα πρέπει να ελέγχεται συχνότερα.

#### **Βενζοδιαζεπίνες (Βραχείας Δράσης) :**

Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοζανόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Η δράση αυτή με τη 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 οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

#### **Σουλφονουλourίες :**

Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονουλουριών (χλωροπρωταμίδη, γλυβενκλαμίδη, γλυπιζίδη και τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Η φλουκοναζόλη και οι από του στόματος σουλφονουλourίες μπορεί να χορηγηθούν ταυτόχρονα σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά η δυνατότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### **Φαινυτοΐνη :**

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

#### **Από του στόματος αντισυλληπτικά :**

Έχουν πραγματοποιηθεί δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg της φλουκοναζόλης, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι υπό την καμπύλη συγκεντρώσεων περιοχές της αιθυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν σημαντικά κατά 40% και 24% αντίστοιχα. Σε μία μελέτη χορήγησης 300 mg φλουκοναζόλης εβδομαδιαίως, η AUC της αιθυλοιστραδιόλης και της νορεθινδρόνης αυξήθηκε σημαντικά κατά 24% και 13% αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων της φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμάκου.

#### **Ενδογενή στεροειδή :**

50 mg φλουκοναζόλης ημερησίως δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των ενδογενών στεροειδών στις γυναίκες, ενώ 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.

#### **Κυκλοσπορίνη :**

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη επί ασθενών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρών βρέθηκε ότι η χορήγηση φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg ημερησίως προκάλεσε αργή αύξηση των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης. Εν τούτοις, σε άλλη μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης ίσες προς 100 mg ημερησίως δεν προκλήθηκε επίδραση επί των επιπέδων κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν DALRICH συνιστάται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

#### **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 του DALRICH, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως επί εμφάνισης σημείων τοξικότητας.

#### **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. Μια μελέτη με δόσεις 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως, δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc. Μια άλλη μελέτη με δόσεις φλουκοναζόλης 400 και 800 mg ημερησίως, έδειξε ότι ημερήσιες δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg ή μεγαλύτερες προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων της τερφεναδίνης στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων. Έχουν αναφερθεί σποραδικά περιπτώσεις αισθήματος παλμών, ταχυκαρδίας, ζάλης και θωρακικού άλγους σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και τερφεναδίνη, όπου η σχέση μεταξύ των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και της φαρμακευτικής θεραπείας ή των υποκείμενων ιατρικών συνθηκών δεν ήταν σαφής. Λόγω της πιθανής σοβαρότητας τέτοιας μορφής αλληλεπίδρασης συνιστάται να μη λαμβάνεται τερφεναδίνη σε συνδυασμό με DALRICH (βλέπε αντενδείξεις).

#### **Σισαπρίδη :**

Έχουν αναφερθεί καρδιακά επεισόδια που περιλαμβάνουν torsades de pointes, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σισαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως και 20 mg σισαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σισαπρίδης στο πλάσμα και σε παράταση του διαστήματος QTc. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς εμφανίζονται να έχουν προδιάθεση για αρρυθμίες ή σοβαρές

υποκείμενες ασθένειες και η σχέση μεταξύ των αναφερόμενων συμβαμάτων και της πιθανής αλληλεπίδρασης φλουκοναζόλης-σισαπρίδης δεν είναι σαφής. Λόγω της ενδεχόμενης σοβαρότητας τέτοιας μορφής αλληλεπίδρασης η συγχορήγηση σισαπρίδης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν DALRICH (βλέπε αντενδείξεις).

#### **Ζιδοβουδίνη :**

Δυο φαρμακοκινητικές μελέτες οι οποίες έδειξαν αυξημένα επίπεδα ζιδοβουδίνης, πιθανότατα λόγω του μειωμένου ρυθμού μετατροπής της ζιδοβουδίνης προς τον κυρίως μεταβολίτη της. Μια μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως για 15 ημέρες καθόρισε τα επίπεδα ζιδοβουδίνης πριν και μετά τη χορήγηση φλουκοναζόλης σε ασθενείς με AIDS ή με ARC (σύνδρομο σχετιζόμενο με το AIDS). Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην υπό την καμπύλη συγκεντρώσεων περιοχή (AUC) ίση με 20%. Μια δεύτερη τυχαίοποιημένη, δισταυρούμενη μελέτη δυο περιόδων και δυο θεραπειών, εξέτασε τα επίπεδα της ζιδοβουδίνης σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV. Σε δυο περιπτώσεις, σε χρονική απόσταση 21 ημερών, οι ασθενείς έλαβαν 200 mg ζιδοβουδίνης κάθε 8 ώρες με ή χωρίς 400 mg φλουκοναζόλης ημερησίως για 7 ημέρες. Η AUC της ζιδοβουδίνης αυξήθηκε σημαντικά (74%) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης φλουκοναζόλης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη.

#### **ΡΙφαμπουτίνη :**

Υπάρχουν αναφορές ότι, όταν η φλουκοναζόλη συγχορηγείται με τη 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 συγχορηγείται με τον τακρόλιμο, υπάρχει αλληλεπίδραση που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου στον ορό. Υπάρχουν αναφορές νεφροτοξικότητας σε ασθενείς στους οποίους η φλουκοναζόλη και ο τακρόλιμος συγχορηγήθηκαν. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα τακρόλιμο και φλουκοναζόλη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η χρήση φλουκοναζόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν περιστασιακά αστεμιζόλη ή άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το σύστημα κυτοχρώματος P450 ενδέχεται να σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων των φαρμάκων αυτών στον ορό. Επί απουσίας συγκεκριμένων πληροφοριών συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται DALRICH. Αυτό είναι σημαντικό για φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση φλουκοναζόλης από του στόματος με τροφή, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή με θεραπεία ολικής ακτινοβολίας για μεταμόσχευση μυελού των

---

οστών δεν προκαλεί κλινικά σημαντική μεταβολή της απορρόφησης φλουκοναζόλης.

Οι γιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για το ότι οι μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με άλλες θεραπείες δεν έχουν διεξαχθεί αλλά ενδέχεται να συμβεί.

#### **4.6. ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ :**

##### **Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης :**

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 χρήση του φαρμάκου στην κύηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός των ασθενών με βαριές και απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις, στις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί το DALRICH εάν τα αναμενόμενα οφέλη από τη θεραπεία υπερκαλύπτουν τον πιθανό κίνδυνο τοξικής επίδρασης επί του εμβρύου. Επαρκής αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

##### **Χρήση στη γαλουχία :**

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

#### **4.7. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ :**

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

#### **4.8. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ :**

Η φλουκοναζόλη είναι κατά κανόνα καλώς ανεκτή.

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και σχετίζονται με τη 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 θεραπείας με φλουκοναζόλη και συγκριτικά φάρμακα έχουν παρατηρηθεί διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, της λειτουργίας του αιμοποιητικού συστήματος καθώς και υπατικές διαταραχές (βλέπε 4.4. 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 Νευρικού Συστήματος: Ζάλη, σπασμοί, διαταραχές της γεύσης.

Καρδιαγγειακές Διαταραχές: Παράταση διαστήματος QT, torsade de pointes (βλέπε κεφάλαιο 4.4. 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 της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Παιδιατρικοί πληθυσμοί:

Το προφίλ και η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών σε παιδιά είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

#### **4.9. ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ :**

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με φλουκοναζόλη. Σε μια περίπτωση ασθενής 42 ετών με HIV ανέπτυξε παραισθήσεις και παρουσίασε παρανοειδή συμπεριφορά μετά από λήψη 8200 mg φλουκοναζόλης. Έγινε εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και η αποκατάσταση επήλθε μέσα σε 48 ώρες.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης γίνεται συμπτωματική θεραπεία (λήψη υποστηρικτικών μέτρων 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 :**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγωγα Τριαζολίου: Κωδικός ATC: J02AC01

#### **5.1. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ :**

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των τριαζολούχων αντιμυκητιασικών παραγώγων και είναι ένας ισχυρός και ειδικός αναστολέας της σύνθεσης στερολών από τους μύκητες.

Η φλουκοναζόλη χορηγούμενη τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλεβίως ήταν δραστικό σε

---

ποικιλία πειραματικών μυκητιάσεων σε πειραματόζωα. Η δραστηριότητά της αποδείχθηκε εναντίον συστηματικών μυκητιάσεων, όπως είναι λοιμώξεις που οφείλονται σε είδη *Candida*, συμπεριλαμβανομένης και της συστηματικής καντιντίασης σε πειραματόζωα που έχουν υποστεί ανοσοκαταστολή, στον *Cryptococcus neoformans*, συμπεριλαμβανομένων και ενδοκρανιακών λοιμώξεων, σε είδη *Microsporium* και σε είδη *Trichophyton*. Η φλουκοναζόλη έχει επίσης αποδειχθεί δραστική σε ενδημικές μυκητιάσεις, που οφείλονται στους μύκητες *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* και *Histoplasma capsulatum* σε φυσιολογικά και ανοσοκατασταλμένα πειραματόζωα.

Η φλουκοναζόλη έχει σε υψηλό βαθμό ειδική επίδραση στα ένζυμα που εξαρτώνται από το κυτόχρωμα P - 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 των στεροειδών στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η χορήγηση δόσεων φλουκοναζόλης 200 - 400mg ημερησίως δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση επί των επιπέδων των ενδογενών στεροειδών ή επί της διεγερτικής ανταπόκρισης στην ACTH σε υγιείς άρρενες εθελοντές. Μελέτες αλληλεπίδρασης με την *antipyridine* υποδεικνύουν ότι εφ' άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Η αποτελεσματικότητα της φλουκοναζόλης στην τριχοφυτία του τριχωτού της κεφαλής έχει μελετηθεί σε 2 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε σύνολο 878 ασθενών, οι οποίες συγκρίνουν τη φλουκοναζόλη με τη γκριζεοφουλβίνη. Η φλουκοναζόλη σε δόση 6 mg/kg/ημέρα για 6 εβδομάδες δεν ήταν ανώτερη από τη γκριζεοφουλβίνη χορηγούμενη σε δόση 11 mg/kg/ημέρα για 6 εβδομάδες. Το ολικό ποσοστό επιτυχίας την 6<sup>η</sup> εβδομάδα ήταν χαμηλό (φλουκοναζόλη για 6 εβδομάδες: 18,3% , φλουκοναζόλη για 3 εβδομάδες: 14,7% , γκριζεοφουλβίνη: 17,7%) σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι ασύμβατα με τη φυσική εξέλιξη της τριχοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής χωρίς θεραπεία.

## 5.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ :

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

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

Η χορήγηση δόσης 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 κατά τη δεύτερη ημέρα από της χορηγήσεως. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του ύδατος στον οργανισμό. Η δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι

μικρή (11 - 12%).

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

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα του χορίου και στο έκκριμα του ιδρώτα. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά 12 ημέρες ήταν 73 μg/g και 7 ημέρες μετά τη λήξη της θεραπείας παρέμεινε ίση με 5,8 μg/g. Με δόση 150 mg άπαξ εβδομαδιαίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στην κερατίνη στοιβάδα, την έβδομη ημέρα, ήταν 23,4 μg/g και 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση παρέμεινε ίση με 7,1 μg/g.

Η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στα νύχια μετά από διάστημα 4 μηνών χορήγησης 150 mg άπαξ εβδομαδιαίως, ήταν 4,05 μg/g σε υγιή και 1,8 μg/g σε μη υγιή νύχια και η φλουκοναζόλη εξακολουθούσε να είναι μετρήσιμη 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 της κολπικής καντιντίασης, καθώς και τη θεραπεία δια μιας ημερήσιας δόσης και δια μιας απλής εβδομαδιαίας δόσης επί όλων των άλλων μυκητιασικών λοιμώξεων στις οποίες ενδείκνυται.

Σε αρρώστους με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF κάτω 20ml/min) ο χρόνος ημισείας ζωής αυξάνεται από 30 ώρες σε 98 ώρες. Επομένως χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και λιγότερο με την περιτοναϊκή κάθαρση.

### 5.3. ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ :

#### Καρκινογένεση :

Η φλουκοναζόλη δεν παρουσίασε ενδείξεις δυνητικής καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς και αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκαν για 24 μήνες, δόσεις από το στόμα ίσες με 2.5 , 5 ή 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 2-7 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης). Αρσενικοί αρουαίοι, στους οποίους χορηγήθηκαν 5 και 10 mg/kg/ημέρα φλουκοναζόλης, παρουσίασαν αύξηση του αριθμού εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

#### Μεταλλαξιγένεση :

Η φλουκοναζόλη - με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση - δεν ήταν μεταλλαξιγόνος σε 4 στελέχη του βακτηρίου *S. typhimurium* 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 1000 mg/ml φλουκοναζόλης) δεν έδειξαν χρωματοσωμικές μεταλλάξεις.

---

### **Διαταραχές Γονιμότητας :**

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόμα ημερήσιες δόσεις 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις 5, 25, 75 mg/kg, αν και υπήρξε καθυστέρηση της έναρξης του τοκετού με δόσεις 20 mg/kg από του στόματος. Σε μια ενδοφλέβια περιγεννητική μελέτη σε αρουραίους με δόσεις 5, 20 και 40 mg/kg, παρατηρήθηκε σε μερικά έγκυα πειραματόζωα, δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20 mg/kg (περίπου 5-15 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης) και των 40 mg/kg αλλά όχι στο επίπεδο των 5 mg/kg. Οι διαταραχές του τοκετού διαφαίνονται 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. (βλέπε 5.1. φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :**

### **6.1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ :**

Lactose monohydrate, Starch maize, Silica anhydrous colloidal, Magnesium stearate, Sodium lauryl sulphate, Gelatin, Titanium dioxide, Tartrazine, Erythrosine, Patent blue V.

### **6.2. ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ :**

Καμία γνωστή.

### **6.3. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ :**

36 μήνες.

### **6.4. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ :**

Το DALRICH πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

### **6.5. ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ :**

Κουτί που περιέχει 1 blister PVC/PVDC - Αλουμινίου των 7 καψουλών.

### **6.6. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ :**

Δεν είναι απαραίτητες.

### **6.7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**

Σ.Μ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΠΕ, Αγ.Ορους 43-45, 18545 Πειραιάς.

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**

38660/28-7-2009.

8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ :2-5-2007/28-7-2009**
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ :23-9-2009**