

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Falipan 50mg/25ml, 100mg/50ml & 200mg/100ml Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε ασκός των 25 ml περιέχει 50mg Fluconazole.

Κάθε ασκός των 50 ml περιέχει 100mg Fluconazole.

Κάθε ασκός των 100 ml περιέχει 200mg Fluconazole.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

1. Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας άλλων περιοχών (π.χ. πνεύμονες, δέρμα). Ανασοεπαρκείς ξενιστές και ασθενείς με AIDS , καθώς και ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ή άλλα αίτια ανοσοκαταστολής μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία. Το Falipan μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη υποτρόπων κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς με AIDS.
2. Συστηματική καντιντίαση, περιλαμβανομένης της καντινταιμίας σε κλινικά σταθερούς και μη ουδετεροπενικούς αρρώστους, της διάσπαρτης κοντιντίασης και των εστιακών καντιντιάσεων (λοιμώξεις του περιτοναίου, του ενδοκαρδίου, των πνευμόνων και του ουροποιητικού συστήματος). Επίσης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα ή ευρυσκόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας, 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 εξετάσεις (άμεση μικροσκόπηση, βιοψίες, ορολογικές εξετάσεις) για να απομονωθεί και ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγων.
3. Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις περιλαμβάνουσες την κοκκιδιοειδομυκητίαση, την παρακοκκιδιοειδομυκητίαση, τη σποροτρίχωση και την ιστοπλάσμωση σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.
4. Καντιντίαση των βλεννογόνων: Στοματοφαρυγγική, οισοφαγική καντιντίαση (ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας), μη διηθητικές και μη διηθητικές βρογχοπνευμονικές καντιντιάσεις. Καντιντουρία σε μεταμόσχευση ωεφρού και ουδετεροπενικούς ασθενείς, χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση. Χρόνια ατροφική στοματική καντιντίαση (στοματική εξ οδοντοστοιχίων), ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας. Ασθενείς κυρίως με διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο.
5. Δερματοφυτιάσεις που περιλαμβάνουν τη δερματοφυτίαση ποδιών, 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 στην τοπική θεραπεία και επιμονή της μυκητιασικής λοίμωξης παρά τη θεραπεία.

6. Πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ουδετεροπένια και κακοήθεις 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 καλλιιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, ωστόσο, αμέσως μετά τη λήψη των ανωτέρω αποτελεσμάτων, η αντιμυκητιακή θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Χρήση σε παιδιά

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ημερήσια δόση του πρέπει να καθορίζεται με βάση τη φύση και τη βαρύτητα της μυκητιασικής λοίμωξης. Περισσότερες περιπτώσεις κολπικής καντιντίασης ανταποκρίνεται 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 κι 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 την 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, αφού ο ασθενής λάβει ένα ολοκληρωμένο αρχικό σχήμα θεραπείας, το Faliran μπορεί να χορηγηθεί επ' αόριστον σε ημερήσια δόση 100-200 mg.

2. Για την θεραπεία της καντιντίασης, της γενικευμένης καντιντίασης και άλλων βαρειών καντιντιάσεων, η συνήθης δόση του φαρμάκου είναι 400mg την πρώτη ημέρα της θεραπείας, ακολουθούμενη από δόση 200 mg ημερησίως. Αν χρειαστεί επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 400 mg ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση των ασθενών.
3. Για τις εν τω βάθει μυκητιάσεις μπορεί να απαιτηθούν δόσεις 200-400 mg ημερησίως για διάστημα διάρκειας μέχρι 2 ετών. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται.
4. Για τη θεραπεία της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης η συνήθης δόση είναι 50-100 mg άπαξ ημερησίως επί 7-14 ημέρες. Εάν είναι αναγκαίο, σε ασθενείς με βαρείες 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 των τεχνητών οδοντοστοιχιών η συνήθης δόση είναι 50 mg άπαξ ημερησίως επί 14 ημέρες, χορηγούμενη ταυτόχρονα με την εφαρμογή τοπικών αντισηπτικών μέτρων επί των οδοντοστοιχιών.

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

5. Για δερματικές λοιμώξεις που περιλαμβάνουν τη δερματοφυτίαση των ποδών, του ψιλού δέρματος και των μηρογεννητικών πτυχών καθώς εκείνες που οφείλονται στη Candida, συνιστώμενη δόση είναι 150 mg άπαξ εβδομαδιαίως ή 50 mg 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 50 mg άπαξ για 2 έως 4 εβδομάδες.

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

6. Για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν γενικευμένη λοίμωξη π.χ. ασθενείς που αναμένεται να έχουν βαρεία ή παρατεταμένη ουδετεροπενία, όπως ασθενείς προς μεταμόσχευση μυελού η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg 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 50-400 mg 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. Η φλουκοναζόλη χορηγείται ως μία ημερήσια δόση.

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

Παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων

Η συνιστώμενη δόση της φλουκοναζόλης για καντιντίασης των βλενογόνων είναι 3 mg/Kg ημερησία. Δόση εφόδου ίση με 6 mg/kg μπορεί να χρησιμοποιηθεί την πρώτη ημέρα για ταχύτερη επίτευξη σταθεροποιημένων επιπέδων στο αίμα. ____

Για την θεραπεία της γενικευμένης καντιντίασης και των κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων, η συνιστώμενη δόση είναι 6-12 mg/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 νεότερα

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη αργά. Κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής τους, πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια δόση σε mg/kg με αυτή που χορηγείται σε μεγαλύτερα παιδιά, 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 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 τα παιδιά 3 έως 4 εβδομάδες 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 φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως δια των ούρων υπό αναλλοίωτη μορφή. Σε χορήγηση εφ' άπαξ του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών φλουκοναζόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση εφόδου από 50 έως 400 mg.

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	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:

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

Το Falipan μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα ή με ενδοφλέβια έγχυση σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει τα 10 ml/λεπτό. Η οδός χορήγησης εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης από ενδοφλέβια στην από του στόματος ή αντίθετα δεν υπάρχει ανάγκη για αλλαγή της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου. Το Falipan φέρεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9%. Κάθε φιαλίδιο των 200 mg (φιαλίδια των 100 ml) περιέχει 15 mmol Na⁺ και Cl⁻. Δεδομένου ότι το Falipan διατίθεται σε αραιό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, σε ασθενείς που απαιτείται περιορισμός λήψεως νατρίου ή υγρών, πρέπει να εξετάζεται ο ρυθμός χορήγησης υγρών.

4.3 Αντενδείξεις

Το Falipan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γνωστή ευαισθησία στο φάρμακο ή σε οποιοδήποτε από τα αδρανή έκδοχά του ή σε συγγενή σκευάσματα αζολών.

Το Falipan δεν πρέπει να συγχωρηγείται με σισαπρίδη ή τερφεναδίνη οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 (βλέπε 4.5-Αλληλεπιδράσεις με άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική βλάβη: η χορήγηση Falipan 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 Falipan και εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, διάρκεια θεραπείας και φύλλο ή ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα από Falipan συνήθως είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς που παρουσιάζουν βιοχημικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Falipan, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εξέλιξης σοβαρής ηπατικής βλάβης. Το Falipan θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιάζουν 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 πάσχον 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 στη φλουκοναζόλη, η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο πρέπει να διακοπεί. Αν ασθενείς με διηθητικές/συστηματικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξάνθημα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με Falipan να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδες βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα του δέρματος.

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

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένης του 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 Falipan. Παρ' όλο που η συσχέτιση μεταξύ φλουκοναζόλης και παράταση του διαστήματος QT δεν έχει επαρκώς θεμελιωθεί, το Falipan μπορεί 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, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία

(Βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης- γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αλληλεπιδράσεις με τα άλλα φάρμακα, σχετίζονται με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων Falipan και η σχέση με τη χορήγηση εφ' άπαξ δόσης 150 mg Falipan δεν έχει επαρκώς θεμελιωθεί.

Ριφαμπικίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Falipan και ριφαμπικίνης προκάλεσε μείωση κατά 2.5 % 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 Falipan.

Υδροχλωροθειαζίδη

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

Αντιπηκτικά

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης του Falipan 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 αντιμυκητιασικές αζόλες, αιμορραγικά συμβάματα (μώλωπες, επίσταξη, γαστρεντερική αιμορραγία, αιματουρία και μέλαινα) σε συσχέτιση με την ανάπτυξη του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Falipan και βαρφαρίνη. Ο χρόνος προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά θα πρέπει να ελέγχεται συχνότερα.

Βενζοδιαζεπίνες (Βραχεία Δράσης)

Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, το Falipan 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 Falipan.

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

Σουλφονουλορίες

Το Falipan βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονουλοριών (χλωροπροπαμίδη, γλυβενκλαμίδη, γλυπιζίδη και τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Το Falipan και οι από του στόματος σουλφονουλορίες μπορεί να χορηγηθούν ταυτόχρονα σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά η δυνατότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.

Φαινυτοΐνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Falipan και της φαινυτοΐνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της φαινυτοΐνης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμοτερόνων 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 επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg του Falipan, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι υπό την καμπύλη συγκεντρώσεων περιοχές της αιθυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν κατά 40% και 24% αντίστοιχα. Σε μια μελέτη χορήγησης 300 mg Falipan εβδομαδιαίως, η AUC της αιθυλοιστραδιόλης και της νορεθινδρόνης αυξήθηκε κατά 24% και 13% αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων του Falipan στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού

φαρμάκου.

Ενδογενή στεροειδή

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

Θεοφυλλίνη

Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση του Faliran σε δόση 200mg επί 14 ημέρες, προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης 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 Faliran, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως επί εμφάνισης σημείων τοξικότητας.

Τερφεναδίνη

Εξ' αιτίας 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 200 mg Faliran ημερησίως, δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc. Μία άλλη μελέτη με δόσεις Faliran 400 mg και 800 mg ημερησίως, έδειξε ότι ημερήσιες δόσεις Faliran 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, ζάλη και θωρακικού άλγους σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Faliran 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 μην λαμβάνεται τερφεναδίνη σε συνδιασμό με Faliran (βλέπε Αντενδείξεις).

Σισαπρίδη

Έχουν αναφερθεί καρδιακά επεισόδια, που περιλαμβάνουν torsades de pointes, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα Faliran και σισαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ 200 mg Faliran ημερησίως και 200 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 και της πιθανής αλληλεπίδρασης Faliran – σισαπρίδης δεν είναι σαφής. Λόγω της ενδεχόμενης σοβαρότητας τέτοιας μορφής αλληλεπίδρασης η συγχρορήγηση σισαπρίδης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Faliran (βλέπε Αντενδείξεις).

Ζιδοβουδίνη

Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες οι οποίες έδειξαν αυξημένα επίπεδα ζιδοβουδίνης πιθανότατα λόγω μειωμένου ρυθμού μετατροπής της ζιδοβουδίνης προς τον κυρίως μεταβολίτη της. Μία μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν 200 mg Faliran ημερησίως για 15 ημέρες καθόρισε τα επίπεδα ζιδοβουδίνης πριν και μετά τη χορήγηση Faliran 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%. Μία δεύτερη τυχαίοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπειών, εξέτασε τα επίπεδα

της ζιδοβουδίνης σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV. Σε δύο περιπτώσεις, σε χρονική απόσταση 21 ημερών, οι ασθενείς έλαβαν 200 mg ζιδοβουδίνης κάθε 8 ώρες με ή χωρίς 400 mg Faliran ημερησίως για 7 ημέρες. Η AUC της ζιδοβουδίνης αυξήθηκε σημαντικά (74%) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης Faliran. 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 το Faliran συγχορηγείται με την ριφαμπουτίνη, υπάρχει αλληλεπίδραση που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης στον ορό. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα Faliran και ριφαμπουτίνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Faliran και ριφαμπουτίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Τακρόλιμος

Έχει αναφερθεί ότι, όταν το Faliran χορηγείται ταυτόχρονα με τον τακρόλιμο, υπάρχει αλληλεπίδραση που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου στον ορό. Υπάρχουν αναφορές νεφροτοξικότητας σε ασθενείς στους οποίους το Faliran και ο τακρόλιμος συγχορηγήθηκαν. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα τακρόλιμο και Faliran θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η χρήση Faliran σε ασθενείς που λαμβάνουν περιστατικά 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 συγκεντρωμένων πληροφοριών συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται Faliran. Αυτό είναι σημαντικό για φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά.

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

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 η φλουκοναζόλη 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/λουχία

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 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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 ηπατικές 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 Υπερδοσολογία

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 του 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: J02 AC01.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Το Falipan χορηγούμενη τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλεβίως ήταν δραστικό σε ποικιλία πειραματικών μυκητιάσεων σε πειραματόζωα. Η δραστικότητά του 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 *Microsporum* 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.

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

Η αποτελεσματικότητα του Falipan στην τριχοφυτία του τριχωτού της κεφαλής έχει μελετηθεί σε 2 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε σύνολο 878 ασθενών, οι οποίες συγκρίνουν την φλουκοναζόλη με τη γκριζεοφουλβίνη. Το Falipan σε δόση 6 mg/kg/ημέρα για 6 εβδομάδες δεν ήταν ανώτερη από την γκριζεοφουλβίνη χορηγούμενη σε δόση 11 mg/kg/ημέρα για 6 εβδομάδες. Το ολικό ποσοστό επιτυχίας την 6^η 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 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησης της από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλά μετά τη 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 Falipan άπαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των

σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η χορήγηση δόσης εφόδου, διπλάσιας της συνήθους, την 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 την 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 χορήγηση του κατά τη θεραπεία της κολπικής καντιντίασης, καθώς και τη θεραπεία διά 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 100 mg Faliran, η οποία χορηγήθηκε ως πόσιμο εναιώρημα (ξεπλένοντας 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 στον σίελο ήταν παρόμοιες. Η μέση AUC (0-96) στον σίελο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά τη χρήση του εναιωρήματος σε σύγκριση με την κάψουλα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά του ρυθμού αποβολής της φλουκοναζόλης από τον σίελο ή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο πλάσμα για τις δύο φαρμακοτεχνικές μορφές.

Σε αρρώστους με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF κάτω από 20 ml/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 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 Faliran σε παιδιά 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 από το πλάσμα ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα, ύστερα από 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 από τη χρήση του Falipan σε νεογνά περιορίζεται σε φαρμακοκινητικές μελέτες σε πρόωρα νεογνά. Για 12 πρόωρα νεογνά με μέση διάρκεια κήσεως 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 Falipan 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 1183 (εύρος τιμών 170-1470) 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

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

Μεταλλαξιγένεση

Η φλουκοναζόλη – με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση – δεν ήταν μεταλλαξιογόνος 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 μg/ml φλουκοναζόλης) δεν έδειξαν χρωματοσωμικές μεταλλάξεις.

Διαταραχές Γονιμότητας

Το Falipan δεν επηρέασε την 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 ή 75 mg/kg, αν και υπήρξε μικρή 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 Έκδοχα

Sodium Chloride, Water for Injection

6.2 Ασυμβατότητες

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

A. Διάλυμα δεξτρόζης 20%

- B. Διάλυμα Ringer
- Γ. Διάλυμα Hartmann
- Δ. Διάλυμα χλωριούχου καλίου σε δεξτρόζη
- Ε. Διάλυμα διτανθρακικού νατρίου 4,2%
- Ζ. Διάλυμα aminofusin
- Η. Φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Το Falipan μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια με ένα από τα παραπάνω υγρά. Παρ'όλον ότι δεν έχουν παρατηρηθεί ειδικές ασυμβατότητες, η ανάμιξη της φλουκοναζόλης με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο προ της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν συνιστάται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν διανέμεται σε πλαστικούς ακούς πολυπροπυλενίου, με λαστιχένιο πώμα και καπάκι αλουμινίου. Οι ασκοί εσωκλείονται αεροστεγώς σε προστατευτικό πλαστικό σάκο και φυλάσσονται σε κουτί από χαρτόνι.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν απαιτούνται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Demo ABEE

21ο χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι.

Τηλ 210 8161802

Fax 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Falipan 50mg/25ml: 12481/26-2-2008

Falipan 100mg/50ml: 12482/26-2-2008

Falipan 200mg/100ml: 12483/26-2-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

26-2-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ