

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flucovein 200 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος περιέχει 2 mg φλουκοναζόλης.

Κάθε φιαλιάδιο των 100 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχει 200 mg φλουκοναζόλης.

Έκδοχα: Sodium chloride, hydrochloric acid q.s. to pH 4,5-6,5, ύδωρ για ενέσιμα

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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 ανοσοκαταστολής μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία. Το Flucovein μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς με AIDS.

Συστηματική καντιντίαση, περιλαμβανομένης της καντινταιμίας σε κλινικά σταθερούς και μη ουδετεροπενικούς αρρώστους, της διάσπαρτης καντιντίασης και των εστιακών καντιντιάσεων (λοιμώξεις του περιτόναιου, του ενδοκαρδίου, των πνευμόνων και του ουροποιητικού συστήματος). Επίσης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα ή ευρισκόμενοι 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 εργαστηριακές εξετάσεις (άμεση μικροσκόπηση, βιοψίες, ορολογικές εξετάσεις) για να απομονωθεί και ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγοντας.

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

Καντιντίαση των βλενογόννων: 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.

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 στην τοπική θεραπεία και επιμονή της μυκητιασικής λοίμωξης παρά τη θεραπεία.

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 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 Flucovein δεν 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. 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 400 mg την πρώτη ημέρα της θεραπείας ακολουθούμενη από δόση 200-400 mg 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 εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

1β. Για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με AIDS, αφού ο ασθενής λάβει ένα ολοκληρωμένο αρχικό σχήμα θεραπείας, η φλουκοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί επ' αόριστον σε ημερήσια δόση 100-200 mg.

Για τη θεραπεία της καντινταιμίας, της γενικευμένης καντιντίασης και άλλων βαρειών καντιντιάσεων, η συνήθης δόση του φαρμάκου είναι 400 mg 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 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 τη θεραπεία άλλων καντιντιασικών λοιμώξεων των βλενογόνων π.χ. της οισοφαγίτιδας, των μη διηθητικών βρογχοπνευμονικών λοιμώξεων, της καντιντουρίας, της χρόνιας βλεννοδερματικής καντιντίασης κλπ., η συνήθης 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, η 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 δερματομηκυτίαση των ποδών μπορεί να απαιτήσει θεραπεία έως 6 εβδομάδες. Για την ποικιλόχρου πιτυρίαση η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg άπαξ ημερησίως 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 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 βαρειά 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. Το Flucovein 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 Flucovein για καντιντίαση των βλενογόνων είναι 3 mg/kg ημερησίως. Δόση εφόδου ίση με 6 mg/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 6-12 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 δε 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 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 (βλ. 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

Το Flucovein 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 Flucovein 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 αιμοδιύλιση	100% σε 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:

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

Γυναίκες : το 0,85 της τιμής των ανδρών

Χορήγηση

Το Flucovein χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει τα 10 ml/λεπτό. Κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης από ενδοφλέβια φλουκοναζόλη στην από του στόματος ή αντίθετα δεν υπάρχει ανάγκη για αλλαγή της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου. Το Flucovein 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 Flucovein διατίθεται σε αραιό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, σε ασθενείς που απαιτείται περιορισμός λήψης νατρίου ή υγρών, πρέπει να εξετάζεται ο ρυθμός χορήγησης υγρών.

4.3 Αντενδείξεις

Το Flucovein 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 Flucovein δεν πρέπει να συγχωρηγείται με σισαπρίδη ή τερφεναδίνη οι οποίες είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 Flucovein. 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 στο Flucovein, 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 Flucovein 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 Flucovein, 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 Flucovein. Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ Flucovein και παράτασης του διαστήματος QT δεν έχει επαρκώς θεμελιωθεί, το Flucovein 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
- Ηλεκρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία

(Βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της

Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Υδροχλωροθειαζίδη

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

Αντιπηκτικά

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης το Flucovein 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 αύξηση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Flucovein 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 φλουκοναζόλη 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.

Σουλφονουλορίες

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

Φαινυτοΐνη

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

Ενδογενή στεροειδή

50 mg του Flucovein 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 Flucovein σε δόση 200 mg ημερησίως προκάλεσε αργή αύξηση των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης. Εν τούτοις, σε άλλη μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις Flucovein ίσες προς 100 mg ημερησίως δεν προκλήθηκε επίδραση επί των επιπέδων κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Flucovein συνιστάται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Θεοφυλλίνη

Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση του Flucovein 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 Flucovein, 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. Μία μελέτη με δόσεις 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως, δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc. Μία άλλη μελέτη με δόσεις φλουκοναζόλης 400 και 800 mg ημερησίως, έδειξε ότι ημερήσιες δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg ή μεγαλύτερες προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων της τερφεναδίνης στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων. Έχουν αναφερθεί σποραδικά περιπτώσεις αισθήματος παλμών, ταχυκαρδίας, ζάλης και θωρακικού άλγους σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Flucovein 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 Flucovein (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Σιζαπρίδη

Έχουν αναφερθεί καρδιακά επεισόδια, που περιλαμβάνουν torsades de pointes, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σιζαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ 200 mg Flucovein ημερησίως και 20 mg σιζαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σιζαπρίδης 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 Flucovein -σιζαπρίδης δεν είναι σαφής. Λόγω της ενδεχόμενης σοβαρότητας τέτοιας μορφής αλληλεπίδρασης η συγχορήγηση σιζαπρίδης

αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Flucovein (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Ζιδοβουδίνη

Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες οι οποίες έδειξαν αυξημένα επίπεδα ζιδοβουδίνης, πιθανότατα λόγω του μειωμένου ρυθμού μετατροπής της ζιδοβουδίνης προς τον κυρίως μεταβολίτη της. Μία 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%. Μία δεύτερη τυχαίοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη δύο περιόδων και 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 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 χορηγείται ταυτόχρονα 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 Flucovein 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 Flucovein. 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 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 κοκκιδιοειδομυκητίαση. 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 Flucovein 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 ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα γυναικών σε πυκνότητες παρόμοιες με εκείνες του πλάσματος και επομένως δε συνιστάται η χρήση του φαρμάκου στις θηλάζουσες μητέρες.

Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Flucovein είναι κατά κανόνα καλώς ανεκτό.

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 Flucovein και συγκριτικά φάρμακα έχουν παρατηρηθεί διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, της λειτουργίας του αιμοποιητικού συστήματος καθώς και ηπατικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και 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 (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και 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.

Υπερδοσολογία

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

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης γίνεται συμπτωματική θεραπεία (λήψη υποστηρικτικών μέτρων και εφόσον είναι αναγκαία η πλύση του στομάχου).

Το Flucovein 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.

Η φλουκοναζόλη χορηγούμενη τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλεβίως ήταν δραστικό σε ποικιλία πειραματικών μυκητιάσεων σε πειραματόζωα. Η δραστικότητά 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 *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.

Η φλουκοναζόλη παρουσιάζει υψηλή εξειδίκευση για τα ένζυμα που εξαρτώνται από το κυτόχρωμα P-450 των μυκήτων. Η φλουκοναζόλη χορηγούμενη σε δόση 50 mg ημερησίως μέχρι 28 ημέρες, βρέθηκε ότι δεν επηρεάζει τις πυκνότητες της τεστοστερόνης του πλάσματος στους άνδρες ή τις πυκνότητες των στεροειδών στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η χορήγηση δόσεων φλουκοναζόλης 200-400 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 αντιπυρίνη υποδεικνύουν ότι εφ'άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Η αποτελεσματικότητα της φλουκοναζόλης στην τριχοφυτία του τριχωτού της κεφαλής έχει μελετηθεί σε 2 τυχαιοποιημένες 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 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 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 χορηγήσής 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, 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 στο 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 εφάπαξ ημερήσια χορήγησή 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 στο σίελο και στο πλάσμα, που προέκυψαν από χορήγηση μιας απλής δόσης 100 mg φλουκοναζόλης, η οποία χορηγήθηκε ως πόσιμο εναώρημα (ξεπλένοντας και κρατώντας το στο στόμα για δύο λεπτά προ της κατάποσης) ή ως κάψουλα. Η μέγιστη

συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στο 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. Η μέση AUC (0-96) στο σίελο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά τη χρήση του εναιωρήματος σε σύγκριση με την κάψουλα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά του ρυθμού αποβολής της φλουκοναζόλης από το 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 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.

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 χορήγησης 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 από το πλάσμα 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 από τη χρήση της φλουκοναζόλης σε νεογνά περιορίζεται σε φαρμακοκινητικές μελέτες σε πρόωρα νεογνά. Για 12 πρόωρα νεογνά με μέση διάρκεια κύησης 28 εβδομάδες η μέση ηλικία κατά την πρώτη δόση ήταν 24 ώρες (εύρος τιμών 9-36 ώρες) και το μέσο βάρος κατά τη γέννηση ήταν 0,9 kg (εύρος τιμών 0,75-1,10 kg). Επτά ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Ο μέγιστος αριθμός δόσεων ήταν πέντε ενδοφλέβιες εγχύσεις φλουκοναζόλης των 6 mg/kg, οι οποίες 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 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.

Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Καρκινογένεση

Η φλουκοναζόλη δεν παρουσίασε ενδείξεις δυνητικής καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς και αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκαν, για 24 μήνες, δόσεις από το στόμα ίσες με 2,5, 5 ή 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 2-7 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης). Αρσενικοί αρουραίοι, στους οποίους χορηγήθηκαν 5 και 10 mg/kg/ημέρα 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 µg/ml φλουκοναζόλης) δεν έδειξαν χρωμοσωμικές 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 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 (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium chloride, hydrochloric acid, water for injection

6.2 Ασυμβατότητες

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

- α. Διάλυμα δεξτρόζης 20%
- β. 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 Flucovein μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια με ένα από τα παραπάνω υγρά. Παρόλον ότι δεν έχουν παρατηρηθεί ειδικές ασυμβατότητες, η ανάμιξη του Flucovein με οιοδήποτε άλλο φάρμακο προ της ενδοφλέβιας έγχυσης δε συνιστάται.

6.3 Χρόνος ζωής

36 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη, άχρωμη φιάλη των 100 ml κλεισμένη με ελαστομερές πώμα και σφραγισμένη με κυάθιο αλουμινίου. Οι φιάλες φέρουν ετικέττα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Πλαστική φιάλη των 100 ml κλεισμένη με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτανόλη. Οι φιάλες φέρουν ετικέττα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharma Line A.E.

Θ.Πεταλά 41, 14343 Ν. Χαλκηδόνα

Τηλ.: 210-2502021

Fax.: 210-2502010

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44153/15-9-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

18-5-2004 / 15-9-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

28-9-2010 (σύμφωνα με την υπ'αριθμό 66752/23-9-2009 εγκύκλιο του ΕΟΦ/ Ορθή Επανάληψη 28-9-2010)