

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fluconazole Redibag Baxter 2 mg/ml, Διάλυμα για Ενδοφλέβια Έγχυση

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 2 mg Φλουκοναζόλης.  
50 ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση περιέχουν 100 mg Φλουκοναζόλης  
100 ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση περιέχουν 200 mg Φλουκοναζόλης  
200 ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση περιέχουν 400 mg Φλουκοναζόλης

Έκδοχα:

1 ml περιέχει 9 mg χλωριούχου νατρίου.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα και ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Το διάλυμα είναι ισο-ωσμωτικό.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

##### Ενήλικες

Θεραπεία μυκητιάσεων που προκαλούνται από *Candida*, *Cryptococci* και άλλους ευαίσθητους ζυμομύκητες. Συγκεκριμένα:

- Συστηματική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένων των διάχυτων εν τω βάθει λοιμώξεων και της περιτονίτιδας).
- Σοβαρή βλεννογονική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης, οισοφαγικής καντιντίασης και μη διηθητικής βρογχοπνευμονικής καντιντίασης), όπου η από του στόματος θεραπεία δεν είναι δυνατή.
- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα σε ενήλικες.
- Προφύλαξη έναντι των εν τω βάθει λοιμώξεων από *Candida* (ιδιαίτερα *Candida albicans*) σε ασθενείς με ουδετεροπενία λόγω μεταμοσχεύσεως μυελού των οστών.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίσημη οδηγία για τη σωστή χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων. Πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα για μικροβιολογική ανάλυση και η καταλληλότητα της θεραπείας θα πρέπει στη συνέχεια να επιβεβαιώνεται (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες).

Σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα η μυκητολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη μπορεί να είναι πιο αργή συγκρινόμενη με άλλες θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Παιδιά και έφηβοι

Θεραπεία μυκητιάσεων που προκαλούνται από *Candida*, *Cryptococci* και άλλους ευαίσθητους ζυμομύκητες. Συγκεκριμένα:

- Συστηματική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένων των διάχυτων εν τω βάθει λοιμώξεων και

- της περιτονίτιδας)
- Σοβαρή βλεννογονική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης, οισοφαγικής καντιντίασης και μη διηθητικής βρογχοπνευμονικής καντιντίασης), όπου η από του στόματος θεραπεία δεν είναι δυνατή.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίσημη οδηγία για τη σωστή χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων. Πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα για μικροβιολογική ανάλυση και η καταλληλότητα της θεραπείας θα πρέπει στη συνέχεια να επιβεβαιώνεται (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες).

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με φλουκοναζόλη θα πρέπει να ξεκινά από ένα γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων. Η δόση εξαρτάται από το είδος και τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Η θεραπεία των λοιμώξεων η οποία απαιτεί πολλαπλή δοσολογία, πρέπει να συνεχίζεται μέχρι οι κλινικοί παράμετροι ή τα εργαστηριακά αποτελέσματα δείξουν, ότι η ενεργή λοίμωξη βρίσκεται σε ύφεση. Ανεπαρκής θεραπευτική περίοδος μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργής λοίμωξης.

Η φλουκοναζόλη είναι επίσης διαθέσιμη για από του στόματος θεραπεία. Ο ασθενής θα πρέπει να μεταφέρεται από δοσολογικό σχήμα χορηγούμενο μέσω της ενδοφλέβιας οδού σε από του στόματος χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα, το συντομότερο δυνατόν. Δεν είναι απαραίτητο να αλλάξει η ημερήσια δοσολογία της φλουκοναζόλης όταν αλλάζει η οδός χορήγησης από ενδοφλέβια σε από του στόματος χρήση.

#### **ΕΝΗΛΙΚΕΣ**

Παρακαλούμε όπως αναφερθείτε στον **Πίνακα 1** για ειδικές συνιστώμενες δόσεις.

#### **ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ:**

Η κανονική δόση ενηλίκων θα πρέπει να δίνεται, εάν δεν υπάρχει ένδειξη για νεφρική δυσλειτουργία. Παρακαλούμε όπως αναφερθείτε στον **Πίνακα 1**.

**Πίνακας 1 - Οδηγίες για τη χορηγούμενη δόση σε έναν ενήλικα που υποβάλλεται σε θεραπεία δια της ενδοφλεβίας οδού**  
 Θεραπεία με φλουκοναζόλη θα πρέπει να ξεκινά από ένα γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

| Ένδειξη   | Αρχική ημερήσια δόση (mg) | Επακόλουθη ημερήσια δόση (mg) | Συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας     | Επιπρόσθετες οδηγίες   |
|---|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--|
| <u>Συστηματική καντιντίαση:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Καντινταιμία, διάχυτη καντιντίαση και άλλες μορφές διηθητικής λοίμωξης από κάντιντα</li> </ul> | 400 – 800                 | 200 – 400                     | Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση | Στην επιλογή της δόσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τοπικοί τύποι αντίστασης στη φλουκοναζόλη (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες). Όπου η ευαισθησία του παθογόνου δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί, η υψηλότερη δόση θα πρέπει αρχικά να θεωρηθεί.<br>Στις περισσότερες περιπτώσεις μια δόση φόρτισης των 800 mg κατά την πρώτη μέρα ακολουθούμενη από 400 mg ημερησίως εφεξής, ίσως είναι προτιμητέα. |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Καντιντουρία</li> </ul>  | 100                       | 100                           | 14-30 ημέρες                       |  |
| <u>Σοβαρή βλεννογονική καντιντίαση:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Στοματοφαρυγγική καντιντίαση</li> </ul>  | 100                       | 100                           | 7-14 ημέρες                        |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Άλλες βλεννογονικές καντιντιακές λοιμώξεις (εκτός από καντιντίαση γεννητικών οργάνων)</li> </ul>                               | 100                       | 100                           | 14-30 ημέρες                       | <b>Να χρησιμοποιείται μόνο όταν η από του στόματος δόση δεν είναι δυνατή.</b><br>Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια ημερήσια δόση υψηλότερη των 100 mg ενδέχεται να απαιτηθεί και η θεραπεία μπορεί να παραταθεί.   |
| <u>Θεραπεία σε Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Αρχική θεραπεία</li> </ul>   | 400                       | 200-400                       | Τυπικά 6-8 εβδομάδες               | Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης σε ασθενείς με AIDS θα πρέπει να αντισταθμιστεί έναντι του αυξανόμενου κινδύνου αντίστασης στη φλουκοναζόλη.<br><br>Η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από την κλινική και τη μυκητολογική ανταπόκριση.   |

|   |     |     |                          |  |
|---|-----|-----|--------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με AIDS</li> </ul>   |     | 200 | Βλέπε επιπρόσθετη οδηγία | <p>Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης σε ασθενείς με AIDS θα πρέπει να αντισταθμιστεί έναντι του αυξανόμενου κινδύνου αντίστασης στη φλουконаζόλη. (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες ). Σε ασθενείς με AIDS ίσως να είναι απαραίτητο να χορηγηθεί το φάρμακο εφόρου ζωής.</p> |
| <p><u>Προφύλαξη έναντι των εν τω βάθει λοιμώξεων από <i>Candida</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Σε ασθενείς με ουδετεροπενία λόγω μεταμοσχεύσεως μυελού των οστών.</li> </ul> | 400 | 400 | Βλέπε επιπρόσθετη οδηγία | <p>Η χορήγηση της φλουконаζόλης θα πρέπει να ξεκινά αρκετές ημέρες πριν από την αναμενόμενη εκδήλωση της ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες μετά την αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων άνω των 1.000 κυττάρων ανά mm<sup>3</sup>.</p>                                       |

## ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Το Fluconazole Redibag Baxter 2 mg/ml, Διάλυμα για Ενδοφλέβια Έγχυση δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 16 ετών εκτός εάν, δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία καθώς, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν επαρκώς αποδειχθεί.

Παρακαλούμε όπως αναφερθείτε στον **Πίνακα 2** για ειδικές συνιστώμενες δόσεις. Όπως και με τις παρόμοιες λοιμώξεις των ενηλίκων, η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην κλινική και μυκητολογική ανταπόκριση. Σημειώνεται ότι, λόγω της χαμηλότερης απομάκρυνσης από τον οργανισμό στα νεογέννητα βρέφη, τα δοσολογικά διαστήματα αυξάνονται.

Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν αυτά τα δοσολογικά σχήματα στα νεογνά (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες).

### Πίνακας 2 - Οδηγίες για τη χορηγούμενη δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία δια της ενδοφλεβίας οδού

| Εύρος ηλικίας   | Ένδειξη (-εις)  | Συνιστώμενη δοσολογία                   | Επιπρόσθετες οδηγίες   |
|---|---|---|--|
| <i>Νεογνά</i>   | <b>Σημείωση:</b><br><b>Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν αυτά τα δοσολογικά σχήματα στα νεογνά (βλ. 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες).</b> |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>2 εβδομάδων ή μικρότερα</li></ul> | Όλες οι ενδείξεις που αναγράφονται παρακάτω   | 6-12 mg/kg ανά 72 ώρες                  | Η μέγιστη δόση 12 mg/kg κάθε 72 ώρες δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται όταν χορηγείται σε βρέφη κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής τους. |
| <ul style="list-style-type: none"><li>3-4 εβδομάδων</li></ul>           | Όλες οι ενδείξεις που αναγράφονται παρακάτω   | 6-12 mg/kg ανά 48 ώρες.                 | Για παιδιά μεταξύ 3 και 4 εβδομάδων, δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η δοσολογία 12 mg/kg κάθε 48 ώρες.                                  |
| <i>Παιδιά ηλικίας 4 εβδομάδων και άνω</i>                               | <b>Σημείωση:</b><br><b>Για παιδιά ηλικίας 5 ετών ή μικρότερα η μέγιστη ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg την ημέρα.</b>                           |   |  |
|   | <ul style="list-style-type: none"><li>Συστηματική καντιντίαση</li><li>Βλεννογονική καντιντίαση</li></ul>  | 6-12 mg/kg/ημέρα.<br><br>3 mg/kg/ημέρα. | Την πρώτη μέρα, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση φόρτισης των 6 mg/kg προκειμένου να επιτευχθεί πιο γρήγορα η σταθερή κατάσταση.           |

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ (ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ) ΜΕ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ:

Παρακαλούμε όπως αναφερθείτε στους **Πίνακες 1 και 3**.

Η φλουκοναζόλη απεκκρίνεται αμετάβλητη κυρίως στα ούρα.

Δεν απαιτείται καμία μεταβολή κατά τη θεραπεία μιας μόνο δόσης (**Πίνακας 1**).

Για ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, χορηγείται αρχικά θεραπεία με μια δόση φόρτισης των 100-400 mg μετά την οποία, η ημερήσια δοσολογία (ανάλογα με τη θεραπευτική ένδειξη) θα πρέπει να βασίζεται στις πληροφορίες του **Πίνακα 3**.

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

**Πίνακας 3 – Τροποποιήσεις δόσεων που απαιτούνται μετά την αρχική δόση σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας**  
(Επιπλέον προσαρμογές δοσολογίας μπορεί να χρειαστούν αναλόγως της κλινικής κατάστασης)

| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό) | Ποσοστό συνιστώμενης δόσης                   |
|--------------------------------|--|
| > 50                           | Κανονικό δοσολογικό σχήμα (100%)             |
| 11-50                          | Το ήμισυ της κανονικής ημερήσιας δόσης (50%) |
| Ασθενείς σε αιμοκάθαρση        | Μια δόση μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης |

#### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ:

Οι τροποποιήσεις στα δοσολογικά σχήματα που παρέχονται στους Πίνακες 1 έως 3 ενδέχεται να απαιτηθούν σε περιπτώσεις όπου προτείνεται ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης ή υδροχλωροθειαζίδης. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται στην παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

#### **Μέθοδος Χορήγησης**

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο ως έγχυση.

Η φλουκοναζόλη διαλύεται σε ισοτονικό αλατούχο διάλυμα, με περιεκτικότητα ηλεκτρολύτη σε Na<sup>+</sup> 154 mmol και Cl<sup>-</sup> 154 mmol ανά 1000 ml, και μπορεί να χορηγηθεί κατευθείαν ως έγχυση. Βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Ο ρυθμός έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg (10 ml) / λεπτό για τους ενήλικες.

Για παιδιά, συνιστάται ο ρυθμός έγχυσης να μην υπερβαίνει τα 10 mg (5ml) / λεπτό.

Για πρόωρα βρέφη ο χρόνος έγχυσης δεν θα πρέπει να είναι λιγότερος από 15 λεπτά.

Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται περιορισμός σε νάτριο ή υγρά, ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη επειδή, η φλουκοναζόλη περιέχει διάλυμα αλατιού. Σε τέτοιες περιπτώσεις η έγχυση θα πρέπει να δίνεται σε μεγαλύτερη περίοδο.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Γνωστή υπερευαισθησία στη φλουκοναζόλη, σε άλλα συναφή παράγωγα της αζόλης ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα έκδοχα.
- Η φλουκοναζόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η σιζαπρίδη, η αστεμιζόλη, η τερφεναδίνη, η πιμοζίδη και η κινιδίνη.

Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε ορισμένους ασθενείς με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα η μυκητολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη, ενδέχεται να είναι πιο αργή συγκρινόμενη με τη θεραπεία με αμφοτερικίνη Β σε συνδυασμό με φθοροκυτοσίνη. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τη θεραπεία επιλογής, σε ασθενείς με σοβαρή κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα.

Σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε όσους πάσχουν από σοβαρές υποκείμενες νόσους όπως AIDS και καρκίνο, έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με φλουκοναζόλη, ανωμαλίες στα αποτελέσματα εργαστηριακών δοκιμασιών των αιματολογικών, ηπατικών, νεφρικών και άλλων

βιοχημικών λειτουργιών, αλλά η κλινική σπουδαιότητα και σχέση τους με τη θεραπεία είναι αβέβαιη.

Επειδή μία αιτιολογική σχέση με τη φλουκοναζόλη δεν μπορεί να αποκλειστεί, ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημάδια εμφάνισης σοβαρότερης ηπατικής βλάβης. Η χορήγηση της φλουκοναζόλης θα πρέπει να διακόπτεται, εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστούν κλινικά σημάδια ή συμπτώματα που σχετίζονται με ηπατική νόσο.

Σοβαρή ηπατική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις, κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από σοβαρές υποκείμενες νόσους. Δεν έχει παρατηρηθεί προφανής σχέση μεταξύ της ηπατοτοξικότητας και της συνολικής ημερήσιας δόσης της φλουκοναζόλης, της διάρκειας της θεραπείας, του φύλου ή της ηλικίας του ασθενούς. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών του ήπατος ή σημαντικές αυξήσεις των αρχικώς μη φυσιολογικών επιπέδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμώνται έναντι των κινδύνων ανάπτυξης σοβαρής ηπατικής βλάβης, σε περίπτωση που η θεραπεία συνεχιστεί σε ασθενείς των οποίων οι τιμές των ηπατικών ενζύμων αυξάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ηπατοτοξικότητα είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Η δόση της φλουκοναζόλης θα πρέπει να μειώνεται όταν η κάθαρση της κρεατινίνης του ασθενούς είναι κάτω των 50 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Ορισμένες αζόλες έχουν συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QT που οδηγεί σε σοβαρή καρδιακή αρρυθμία. Σπάνιες περιπτώσεις πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsades de Pointes) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη.

Παρά το ότι ο συσχετισμός της φλουκοναζόλης με την παράταση του διαστήματος QT δεν έχει αποδειχθεί επίσημα, η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικά προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως:

- Συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT,
- Καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερα όταν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια,
- Κλινικά σημαντική βραδυκαρδία (συμπεριλαμβανομένης της φλεβοκομβικής),
- Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες,
- Ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με αντιαρρυθμικούς παράγοντες Τάξης IA ή Τάξης III, οι οποίοι είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, συμπεριλαμβανομένου του ηλεκτροκαρδιογραφικού (ECG) ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5 Αντενδείξεις και Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης),
- Ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή η οποία δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4, αλλά είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Έχει αποδειχθεί ότι η αλοφαντρίνη παρατείνει το QTc στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και ότι είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησραιμία και η υποασβεστιαίμια, θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φλουκοναζόλη.

Ασθενείς σπάνια έχουν αναπτύξει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς με AIDS έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση στην εκδήλωση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν οι ασθενείς με διηθητικές συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις αναπτύξουν εξανθήματα, θα πρέπει να τεθούν υπό στενή παρακολούθηση και να διακοπεί η χορήγηση της φλουκοναζόλης, εάν εκδηλωθούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αναφυλαξία και αναφυλακτικές αντιδράσεις, όπως συμβαίνει και με άλλους παράγοντες αζόλης (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Σε γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο λήψης κατάλληλων μεθόδων αντισύλληψης, σε περίπτωση που ενδείκνυται μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6 Κύηση και Γαλουχία).

Οι παρακάτω συγκεντρώσεις νατρίου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ανθρώπους που ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενης πρόσληψης νατρίου (πτωχή σε αλάτι) ή περιορισμένης λήψης υγρών:

- 50 ml περιέχουν 7,7 mmol (177 mg) νατρίου.
- 100 ml περιέχουν 15,4 mmol (354 mg) νατρίου.
- 200 ml περιέχουν 30,8 mmol (709 mg) νατρίου.

Βλ. επίσης, παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μετά τη χορήγηση φλουκοναζόλης έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με:

**Τα παρακάτω συγχορηγούμενα φάρμακα αντενδείκνυται ιδιαιτέρως (βλ. επίσης παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις):**

- **Αστεμιζόλη (υπόστρωμα CYP3A4):** Η χορήγηση φλουκοναζόλης με αστεμιζόλη ενδέχεται να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT, σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de Pointes) και καρδιακή ανακοπή (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).
- **Σιζαπρίδη (υπόστρωμα CYP3A4):** Έχουν υπάρξει αναφορές καρδιακών επεισοδίων συμπεριλαμβανομένης της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsades de Pointes) σε ασθενείς που ελάμβαναν φλουκοναζόλη σε συνδυασμό με σιζαπρίδη. Η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη και σιζαπρίδη αντενδείκνυται.
- **Τερφεναδίνη (με δόση 400 mg φλουκοναζόλης ή υψηλότερη, υπόστρωμα CYP3A4):** Λόγω της εμφάνισης σοβαρών ανωμαλιών του καρδιακού ρυθμού, δευτερευόντως της παράτασης του διαστήματος QTc σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με προϊόντα αζολών σε συνδυασμό με τερφεναδίνη, έχουν γίνει μελέτες αλληλεπιδράσεων. Μια μελέτη με 200 mg φλουκοναζόλη ημερησίως, δεν έδειξε καμία παράταση του διαστήματος QTc. Άλλη μελέτη με 400 mg και 800 mg φλουκοναζόλη ημερησίως, έδειξε ότι τα 400 mg ή και παραπάνω ημερησίως, αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα τερφεναδίνης στο πλάσμα, εάν τα δυο φαρμακευτικά προϊόντα λαμβάνονται συγχρόνως. Η ταυτόχρονη θεραπεία με τερφεναδίνη και δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg ή παραπάνω, αντενδείκνυται. Σε δόσεις φλουκοναζόλης κάτω των 400 mg, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

**Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν το μεταβολισμό και την απέκκριση της φλουκοναζόλης**

- **Υδροχλωροθειαζίδη:** Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με υγιείς εθελοντές οι οποίοι έλαβαν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και πολλαπλές δόσεις υδροχλωροθειαζίδης, οι συγκεντρώσεις της φλουκοναζόλης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 40 %. Παρόλο ότι επίδραση αυτού του μεγέθους δεν θα έπρεπε να οδηγήσει αναγκαστικά στη μεταβολή της δοσολογίας της φλουκοναζόλης σε ασθενείς στους οποίους συγχρόνως χορηγούνται διουρητικά, ο γιατρός θα πρέπει να είναι προσεχτικός όσο αφορά αυτή τη συσχέτιση.
- **Ριφαμπικίνη (επαγωγέας CYP 450):** Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης και ριφαμπικίνης είχε ως αποτέλεσμα μείωση της AUC κατά 25% και κατά 20% του χρόνου ημιζωής της

φλουκοναζόλης. Όταν σχεδιάζεται ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η κατάλληλη μεταβολή (αύξηση) της δόσης της φλουκοναζόλης.

### **Πιθανές επιδράσεις της φλουκοναζόλης στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Η φλουκοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου 2C9 του κυτοχρώματος P450 (CYP) και ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Επιπροσθέτως των παρατηρημένων/τεκμηριωμένων αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω, υπάρχει κίνδυνος αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP2C9 ή το CYP3A4 (π.χ. αλκαλοειδή σίκαλης και κινιδίνη), εάν αυτά συγχωρηγηθούν με τη φλουκοναζόλη. Αυτοί οι συνδυασμοί θα πρέπει, συνεπώς, να χορηγούνται πάντοτε με προσοχή και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η ανασταλτική δράση της φλουκοναζόλης στα ένζυμα μπορεί να διαρκέσει για 4-5 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας με φλουκοναζόλη, λόγω του μεγάλου χρόνου της ημίσειας ζωής της.

- **Αλφαιντανίλη (υπόστρωμα CYP3A4):** Η ενδοφλέβια συγχωρήγηση 400 mg φλουκοναζόλης και 20 µg/kg αλφαιντανίλης σε υγιείς εθελοντές αύξησε την AUC<sub>10</sub> της αλφαιντανίλης περίπου στο διπλάσιο και ελάττωσε την κάθαρση κατά 55%, πιθανώς μέσω της αναστολής του CYP3A4. Αυτοί οι συνδυασμοί απαιτούν ενδεχομένως την προσαρμογή της δόσης.
- **Αμιτριπυλίνη:** Αρκετές αναφορές κλινικών περιπτώσεων έχουν περιγράψει την εμφάνιση αυξημένων συγκεντρώσεων της αμιτριπυλίνης, και σημάδια τοξικότητας τρικυκλικών όταν η αμιτριπυλίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη. Με ταυτόχρονη χορήγηση νορτριπυλίνης, τον ενεργό μεταβολίτη της αμιτριπυλίνης, έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων νορτριπυλίνης. Λόγω του κινδύνου της τοξικότητας αμιτριπυλίνης, θα πρέπει να δίδεται σημασία στην παρακολούθηση των επιπέδων αμιτριπυλίνης και να γίνονται προσαρμογές των δόσεων όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο.
- **Αντιπηκτικά (υπόστρωμα CYP2C9):** Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη έχει βρεθεί ότι παρατείνει το χρόνο προθρομβίνης έως και κατά το διπλάσιο της αρχικής τιμής. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με παράγωγα της κουμαρίνης.
- **Αντιρετροϊκά φάρμακα (υπόστρωμα CYP3A4).** Υπάρχουν αναφορές για αυξημένα επίπεδα ορού από ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης με αντιρετροϊκούς παράγοντες όπως η νεβιραπίνη.
- **Βενζοδιαζεπίνες (υπόστρωμα CYP3A4):** Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης 400 mg και μιδαζολάμης 7,5 mg από το στόμα αύξησε την AUC της μιδαζολάμης και το χρόνο ημίσειας ζωής κατά 3,7 φορές και 2,2 φορές αντίστοιχα. Η χορήγηση 100 mg φλουκοναζόλης παράλληλα με 0,25mg τριαζολάμης από το στόμα, αυξάνει την AUC της τριαζολάμης και το χρόνο ημίσειας ζωής κατά 2,5 φορές και 1,8 φορές αντίστοιχα. Έχει παρατηρηθεί ενισχυμένη και παρατεταμένη δράση της τριαζολάμης όταν ακολουθείται ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με φλουκοναζόλη. Εάν είναι απαραίτητη η θεραπεία ασθενών με μια βενζοδιαζεπίνη συγχρόνως με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης της βενζοδιαζεπίνης και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
- **Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (υπόστρωμα CYP3A4):** Ορισμένοι ανταγωνιστές ασβεστίου διυδροπυριδίνης όπως η νιφεδιπίνη, η ισραδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η αμιλοδιπίνη και η φελοδιπίνη, μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4. Υπάρχουν αναφορές για εκτεταμένο περιφερικό οίδημα, ίλιγγο, υπόταση, κεφαλαλγία, ερυθρότητα του προσώπου ή/και αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό των ανταγωνιστών ασβεστίου μετά από συγχωρήγηση της αζόλης ιτρακοναζόλη με φελοδιπίνη, ισραδιπίνη ή νιφεδιπίνη. Επομένως, είναι πιθανή η εμφάνιση μιας παρόμοιας αλληλεπίδρασης με τη φλουκοναζόλη.
- **Καρβαμαζεπίνη (υπόστρωμα CYP3A4):** Υπάρχουν αναφορές αυξημένων επιπέδων ορού καρβαμαζεπίνης μετά από ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και καρβαμαζεπίνης.

- **Κελεκοξίβη (υπόστρωμα CYP2C9):** Σε μια κλινική μελέτη, φλουκοναζόλη 200 mg ημερησίως χορηγούμενη με κελεκοξίβη 200 mg αύξησε τη C<sub>max</sub> και την AUC της κελεκοξίβης κατά 68% και 134% , αντίστοιχα. Αυτή η αλληλεπίδραση πιθανώς να οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της κελεκοξίβης από το κυτόχρωμα P450 2C9. Συνιστάται μια μείωση κατά 50% της δόσης της κελεκοξίβης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με φλουκοναζόλη.
- **Κυκλοσπορίνη (υπόστρωμα CYP3A4):** Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την κυκλοσπορίνη έχουν εμφανιστεί σε δόσεις φλουκοναζόλης των 200 mg και άνω. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ελάμβαναν φλουκοναζόλη 200 mg ημερησίως και κυκλοσπορίνη 2,7 mg/kg/ημέρα, παρουσιάστηκε μια αύξηση κατά 1,8 φορές της AUC της κυκλοσπορίνης και μια μείωση κατά 55% της κάθαρσης. Συνιστάται να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις του πλάσματος της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη.
- **Διδανοσίνη:** Η συγχορήγηση διδανοσίνης και φλουκοναζόλης δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική και τη δράση της διδανοσίνης. Ενδεχομένως να είναι χρήσιμο να επαναπροσδιοριστεί χρονικά η χορήγηση της φλουκοναζόλης έτσι ώστε, να προηγείται της χορήγησης της διδανοσίνης.
- **Αλοφαντρίνη (υπόστρωμα CYP3A4):** Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το CYP3A4 οδηγούν σε αναστολή του μεταβολισμού της αλοφαντρίνης και μπορούν να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT. Η ταυτόχρονη χρήση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης δεν συνιστάται.
- **Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (υπόστρωμα CYP2C9 ή CYP3A4):** Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται, εάν χορηγηθεί φλουκοναζόλη ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής οι οποίοι μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη ή η σιμβαστατίνη ή μέσω του CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη. Για τη φλουβαστατίνη, μία μεμονωμένη αύξηση έως και 200% στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της φλουβαστατίνης και της φλουκοναζόλης. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, εάν θεωρείται απαραίτητη η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής. Ο συνδυασμός μπορεί να απαιτεί μία μείωση της δόσης του αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων μυοπάθειας ή ραβδομυόλυσης και επίσης, οι συγκεντρώσεις της κινάσης της κρεατίνης (CK). Η θεραπεία με HMG-CoA θα πρέπει να διακόπτεται, εάν οι συγκεντρώσεις της CK εμφανίζουν σημαντική αύξηση ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υποψία μυοπάθειας ή ραβδομυόλυσης.
- **Λοζαρτάνη (υπόστρωμα CYP2C9):** Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τη μετατροπή της λοζαρτάνης στον ενεργό της μεταβολίτη (E-3174), ο οποίος ευθύνεται για ένα μεγάλο μέρος του ανταγωνισμού του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II που λαμβάνει χώρα κατά τη θεραπεία με λοζαρτάνη. Η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις λοζαρτάνης και σε μειωμένες συγκεντρώσεις του ενεργού της μεταβολίτη. Συνεχής παρακολούθηση για εμφάνιση υπέρτασης συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό.
- **Μεθαδόνη (υπόστρωμα CYP3A4):** Έχουν υπάρξει αναφορές μίας ενισχυμένης δράσης της μεθαδόνης μετά από ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και μεθαδόνης. Μια φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε μια μέση αύξηση της τάξης του 35% στην AUC της μεθαδόνης.
- **Αντισυλληπτικά από του στόματος:** Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες διεξήχθησαν με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά και επαναλαμβανόμενες δόσεις φλουκοναζόλης. Χορήγηση 50 mg φλουκοναζόλης δεν προκάλεσε σχετικές επιδράσεις στα επίπεδα καμίας από τις δύο ορμόνες. Η χορήγηση δόσης 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως αύξησε την AUC της ethinylestradiol και της levonorgestrel κατά 40% και 24% αντίστοιχα. Συνεπώς, η χρήση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης είναι απίθανο να επηρεάσει τη δραστηριότητα του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.

- **Φαιντοϊνή (υπόστρωμα CYP2C9):** Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και φαιντοϊνης ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα φαιντοϊνης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ταυτόχρονη λήψη 200 mg φλουκοναζόλης με 250 mg φαιντοϊνης ενδοφλεβίως αύξησε την AUC της φαιντοϊνης κατά 75% και τη  $C_{min}$  κατά 128%. Εάν είναι απαραίτητο να χορηγηθούν ταυτόχρονα και οι δυο ουσίες, πρέπει να παρακολουθείται η συγκέντρωση της φαιντοϊνης και η δόση της να προσαρμόζεται ώστε να διατηρούνται τα θεραπευτικά επίπεδα και να αποφεύγονται οι τοξικές συγκεντρώσεις.
- **Πρεδνιζόνη (υπόστρωμα CYP3A4):** Ένας αποδέκτης ηπατικού μοσχεύματος ο οποίος ελάμβανε πρεδνιζόνη, παρουσίασε μια κρίση Addison μετά τη διακοπή μιας θεραπείας τριών μηνών με φλουκοναζόλη. Η απομάκρυνση της φλουκοναζόλης πιθανώς προκάλεσε μια αύξηση της δραστηριότητας του CYP3A4, γεγονός το οποίο οδήγησε σε μια αύξηση της αποδόμησης της πρεδνιζόνης. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημάδια ανεπάρκειας επινεφριδίων όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.
- **Ριφαμπουτίνη (υπόστρωμα CYP3A4):** Έχουν υπάρξει αναφορές για την ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ της φλουκοναζόλης και της ριφαμπουτίνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ριφαμπουτίνης στον ορό. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ραγοειδίτιδας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αυτό το συνδυασμό φαρμάκων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπουτίνη και φλουκοναζόλη ταυτόχρονα, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
- **Παράγωγα της σουλφονουλουρίας (υπόστρωμα CYP2C9):** Έχει αποδειχθεί ότι σε υγιείς εθελοντές η φλουκοναζόλη παρατείνει την ημίσεια ζωή στον ορό των ταυτόχρονα χορηγούμενων από του στόματος σουλφονουλουριών (χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη και τολβουταμίδη). Η φλουκοναζόλη και τα από του στόματος λαμβανόμενα παράγωγα της σουλφονουλουρίας μπορούν να χορηγηθούν σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να ελέγχονται στενά.
- **Τακρόλιμους και σιρόλιμους (υπόστρωμα CYP3A4):** Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης (100 mg και 200 mg) και τακρόλιμους 0,15mg/kg δυο φορές ημερησίως, αύξησε την  $C_{min}$  του τακρόλιμους κατά 1,4 και 3,1 φορές αντιστοίχως. Έχει αναφερθεί νεφροτοξικότητα σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και τακρόλιμους. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με φλουκοναζόλη και σιρόλιμους, μία παρόμοια αλληλεπίδραση με αυτή που παρατηρείται με το τακρόλιμους μπορεί να θεωρηθεί ως αναμενόμενη. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα τακρόλιμους ή σιρόλιμους και φλουκοναζόλη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά όσον αφορά στα επίπεδα πλάσματος του τακρόλιμους / σιρόλιμους και την τοξικότητα.
- **Θεοφυλλίνη:** Η λήψη 200 mg φλουκοναζόλης επί 14 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 18% της μέσης τιμής κάθαρσης της θεοφυλλίνης από το πλάσμα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή που για οποιονδήποτε άλλο λόγο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας της θεοφυλλίνης, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και οι δόσεις της θεοφυλλίνης θα πρέπει να προσαρμόζονται, εάν είναι απαραίτητο.
- **Τριμετρεξάτη:** Η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αναστείλει το μεταβολισμό της τριμετρεξάτης, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις τριμετρεξάτης στο πλάσμα. Εάν ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων είναι αναπόφευκτος, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι συγκεντρώσεις στον ορό και η τοξικότητα της τριμετρεξάτης.
- **Βάσεις Ξανθίνης, άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα και ισονιαζίδη:** Δοκιμές συνεχούς παρακολούθησης θα πρέπει να εκτελούνται, εάν υπάρχει ταυτόχρονη χορήγηση βάσεων ξανθίνης, άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων και ισονιαζίδης.

- **Ζιδοβουδίνη:** Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι όταν η ζιδοβουδίνη λαμβάνεται μαζί με 200 mg ή 400 mg φλουκοναζόλης ημερησίως, οι τιμές της AUC της ζιδοβουδίνης ενδέχεται να αυξηθούν σε ποσοστό μεταξύ 20% και 70%, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αναστολής της μετατροπής της στη γλυκουρονίδα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό φαρμάκων θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη ζιδοβουδίνη.

#### *Άλλες αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα*

- **Αμφοτερικίνη Β:** Μελέτες *in vitro* και *in vivo* σε πειραματόζωα έδειξαν ανταγωνισμό μεταξύ της αμφοτερικίνης Β και των παραγώγων της αζόλης. Ο μηχανισμός δράσης των ιμιδαζολών συνίσταται στην αναστολή της σύνθεσης της εργοστερόλης στις κυτταρικές μεμβράνες των μυκήτων. Η αμφοτερικίνη Β δρα με τη σύνδεσή της στις στερόλες της κυτταρικής μεμβράνης και με την αλλαγή της διαπερατότητας της μεμβράνης. Η κλινική επίδραση αυτού του ανταγωνισμού παραμένει ακόμη άγνωστη και μια παρόμοια επίδραση μπορεί να υπάρξει με το σύμπλοκο αμφοτερικίνης Β-θειικής χοληστερόλης.
- **Φάρμακα που προκαλούν παράταση του διαστήματος QT:** Αναφορές περιπτώσεων υποδεικνύουν ότι η φλουκοναζόλη ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT, οδηγώντας σε σοβαρή καρδιακή αρρυθμία. Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη και άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αθροιστικής δράσης.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει καμία κλινικά σημαντική αλλαγή στην απορρόφηση της φλουκοναζόλης μετά την υποβολή του ασθενούς σε ακτινοθεραπεία ολόκληρου του σώματος, σε σχέση με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### ***Κύηση***

Στοιχεία από αρκετές εκατοντάδες εγκύους οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνήθεις δόσεις φλουκοναζόλης (μικρότερες από 200 mg/ημέρα), που χορηγήθηκαν ως εφάπαξ δόση ή ως επαναλαμβανόμενες δόσεις κατά το πρώτο τρίμηνο, δεν υποδεικνύουν ανεπιθύμητες επιδράσεις στο έμβρυο.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών που έχουν καταγραφεί (συμπεριλαμβανομένης της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας των ώτων, της γιγαντιαίας πρόσθιας πηγής, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της κερκίδο-βραχιόνιας συνόστωσης) σε παιδιά, οι μητέρες των οποίων υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 3 ή περισσότερους μήνες με υψηλές δόσεις (400 έως 800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης κατά της κοκκιδιοειδομυκητίασης. Η σχέση μεταξύ αυτών των επιδράσεων και της φλουκοναζόλης παραμένει ασαφής.

Μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα έχουν δείξει τερατογενείς επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Η φλουκοναζόλη σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυρόνια θεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Η φλουκοναζόλη σε υψηλές δόσεις ή/και σε παρατεταμένης διάρκειας θεραπευτικά σχήματα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς αναγκαίο (στην περίπτωση μιας απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης). Λόγω της δυνητικά τερατογόνου δράσης, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να κάνουν χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### ***Γαλουχία***

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές του πλάσματος. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχιστεί μετά από μία μόνο χρήση μιας συνήθεις δόσης των 200 mg φλουκοναζόλης ή μικρότερης. Ο θηλασμός μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά τη λήψη υψηλής δόσης φλουκοναζόλης δεν συνιστάται.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η εμπειρία από τη χρήση της φλουκοναζόλης υποδεικνύει ότι είναι απίθανο να επηρεάσει δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν (π.χ. ζάλη ή σπασμοί) (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές έως και το 10% αντιμετώπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Περίπου 1% διέκοψε τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι παρακάτω σχετικές με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε 4.048 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φλουκοναζόλη για 7 ή περισσότερες ημέρες σε κλινικές δοκιμές.

| MedDRA Κατηγορία Οργάνου Συστήματος                      | Πολύ συχνές $\geq 1/10$ | Συχνές $\geq 1/100, < 1/10$                                    | Όχι συχνές $\geq 1/1.000, < 1/100$   | Σπάνιες $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ | Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$<br>Όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|-------------------------|--|--|------------------------------------|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |                         |  | Αναιμία  |                                    |  |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος                     |                         |  |  | Αναφυλαξία                         |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                   |                         |  | Αϋπνία<br>Υπνηλία  |                                    |  |
| Διαταραχές κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος |                         | Κεφαλαλγία   | Σπασμοί<br>Ζάλη<br>Παραίσθησία<br>Τρόμος<br>Ίλιγγος                          |                                    |  |
| Διαταραχές αυτόνομου νευρικού συστήματος                 |                         |  | Ξηροστομία<br>Αυξημένη εφίδρωση  |                                    |  |
| Ειδικές αισθήσεις  |                         |  | Αλλοίωση της γεύσης  |                                    |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος                 |                         | Ναυτία<br>Έμετος<br>Κοιλιακό άλγος<br>Διάρροια                 | Ανορεξία<br>Δυσκοιλιότητα<br>Δυσπεψία<br>Μετεωρισμός                         |                                    |  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                  |                         | Κλινικά σημαντική αύξηση των AST, ALT και αλκαλικής φωσφατάσης | Χολόσταση<br>Ηπατοκυτταρική βλάβη<br>Ίκτερος<br>Κλινικά σημαντική αύξηση της | Ηπατική νέκρωση                    |  |

|   |  |                       |  |   |  |
|---|--|-----------------------|--|---|--|
|   |  |                       | ολικής<br>χολερυθρίνης   |   |  |
| Δέρμα και<br>παραρτήματα                                |  | Δερματικό<br>Εξάνθημα | Κνησμός  | Αποφολιδο-<br>τική<br>δερματική<br>διαταραχή<br>(Σύνδρομο<br>Stevens-<br>Johnson) |  |
| Διαταραχές του<br>μυοσκελετικού<br>συστήματος<br>Γενικά |  |                       | Μυαλγία<br>Κόπωση<br>Αίσθημα<br>Κακουχίας<br>Εξασθένιση<br>Πυρετός |   |  |

Κλινικές παρενέργειες αναφέρθηκαν πολύ συχνότερα σε ασθενείς μολυσμένους με HIV (21%) από ότι σε ασθενείς που δεν ήταν μολυσμένοι με HIV (13%). Ωστόσο, ο τρόπος εκδήλωσης των παρενεργειών σε μολυσμένους και μη μολυσμένους με HIV ασθενείς ήταν παρόμοιος.

Επιπρόσθετα, παρουσιάστηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες υπό συνθήκες κατά τις οποίες είναι αβέβαιη μια αιτιολογική συσχέτιση (π.χ. ανοιχτές δοκιμές, κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία):

#### **MedDRA Κατηγορία Οργάνου Συστήματος**

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

*Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*

Λοιμώξεις εξαιτίας ανθεκτικών μικροοργανισμών

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού  
συστήματος*

Λευκοπενία, συμπεριλαμβανομένης της  
ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας,  
θρομβοκυτταροπενία, ηωσινοφιλία

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, κνησμός

*Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία,  
υποκαλιαιμία

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Σπασμοί

*Καρδιακές Διαταραχές*

Παράταση του διαστήματος QT, torsades de  
pointes (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές  
προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου  
ιστού*

Αλωπεκία, σύνδρομο Lyell (τοξική επιδερμική  
νεκρόλυση)

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική θεραπεία.

Η φλουκοναζόλη απεκκρίνεται σε μεγάλο ποσοστό στα ούρα συνεπώς, η προκλητή διούρηση μπορεί να αυξήσει το ρυθμό αποβολής της.

Μία τριώρη συνεδρία αιμοδιύλισης μειώνει τα επίπεδα φλουκοναζόλης στο πλάσμα κατά 50% περίπου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

#### Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Αντιμυκητιασικό για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζόλης.

Κωδικός ATC: J02 AC01

#### Μηχανισμός δράσης

Η φλουκοναζόλη είναι μέλος της τριαζολικής ομάδας αντιμυκητιασικών παραγόντων με κυρίως μυκητοστατικές δράσεις. Είναι ένας ισχυρός και επιλεκτικός αναστολέας της σύνθεσης μυκητιασικής εργοστερόλης που οδηγεί σε βλάβες εντός της κυτταρικής μεμβράνης. Η φλουκοναζόλη έχει υψηλή ειδικότητα για τα μυκητιασικά ένζυμα του κυτοχρώματος P-450.

#### Μηχανισμός Αντοχής

Ανάλογα με τα είδη των ζυμομυκήτων που εμπλέκονται, οι κύριοι μηχανισμοί αντοχής στη φλουκοναζόλη, όπως και με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζόλης, περιλαμβάνουν μειωμένη συσσώρευση του φαρμάκου στο κύτταρο μέσω (i) μεταβολής της σύνθεσης του αμινοξέος της λανοστερόλης 14α-διμεθυλάσης, (ii) αύξησης της εκροής του φαρμάκου και (iii) μεταβολής των βιοσυνθετικών οδών της εργοστερόλης. Στο *Candida albicans*, ο αποκλεισμός των συνθετικών οδών της εργοστερόλης θεωρείται ότι προέρχεται κυρίως από τον αποκλεισμό της sterol C5,6-desaturase η οποία είναι επισημασμένη με ERG3. Στα πιο ανθεκτικά είδη, *Candida glabrata*, η επικρατούσα οδός δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί όμως θεωρείται ότι προέρχεται από «upregulation» των γονιδίων CDR (CDR1, CDR1 και MMDR1) που είναι υπεύθυνα για την εκροή της δραστικής ουσίας από τα κύτταρα. Επομένως, αντοχή στη φλουκοναζόλη συνήθως υποδηλώνει αντοχή σε άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζόλης. Σε *Cryptococcus neoformans* οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ίδιοι κύριοι μηχανισμοί αντοχής υπάρχουν σε αυτό το είδος και ότι αυτοί ενδέχεται να επηρεαστούν από προηγούμενη έκθεση σε αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζόλης.

Ομοίως προσεχτική αξιολόγηση της ωφέλειας από την προτεινόμενη δόση έναντι του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής πρέπει επομένως να εφαρμόζεται για τη φλουκοναζόλη, όπως για οποιαδήποτε άλλη αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία.

#### Αντιμυκητιασική ευαισθησία

[Πηγή: Pfaller et al, 2006: ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study.

Messer et al, 2006: SENTRY Antimicrobial Surveillance program (2003)

Rex JH, 2000: IDSA Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis]

Το αντιμυκητιασικό φάσμα της φλουκοναζόλης περιλαμβάνει έναν αριθμό παθογόνων οργανισμών συμπεριλαμβανομένων των ειδών *Candida albicans* και μη-*Candida albicans*, των ειδών *Cryptococcus* και άλλων δερματόφυτων.

Η συχνότητα της επίκτητης αντοχής ενδέχεται να ποικίλλει για ορισμένα είδη γεωγραφικά και με το χρόνο. Για το λόγο αυτό, είναι επιθυμητό να λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με τους τύπους αντοχής σε τοπικό επίπεδο, ιδιαίτερα όταν απαιτείται επαρκής θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων.

#### Διερμηνευτικά σημεία για τα είδη *Candida*

| Κατάταξη      | MIC<br>(microgrammes/ml) | Είδη  | Πηγή Πληροφοριών  |
|---------------|--------------------------|---|---|
| Ευαίσθητο (E) | Όχι πάνω από 8           | <i>C.albicans</i><br><i>C.parapsilosis</i><br><i>C.lusitaniae</i> | Pfaller MA et al, 2006<br>Messer SA et al, 2006<br>Rex JH, 2000 |

|  |             |   |   |
|--|-------------|---|---|
|  |             | <i>C.kefyr</i><br><i>C.dublinskiensis</i><br><i>C.pelliculosa</i>   |   |
| Ευαισθησία εξαρτώμενη από τη δόση (S-DD) | 16-32       | <i>C.glabrata</i> (approx 17% R)<br><i>C.guilliermondii</i> (approx 10% R)<br><i>C.famata</i> (approx 12% R)<br><i>C.tropicalis</i> (approx 4% R) | Pfaller MA et al, 2006<br>Messer SA et al, 2006<br>Rex JH, 2000 |
| Ανθεκτικό                                | Πάνω από 32 | <i>C.krusei</i><br><i>C.rugosa</i><br><i>C.inconspicua</i><br><i>C.norvegensis</i><br><i>C.lipolytica</i><br><i>C.zeylanoides</i>                 | Pfaller MA et al, 2006<br>Messer SA et al, 2006<br>Rex JH, 2000 |

Υπάρχουν αναφορές ανθεκτικών απομονωθέντων στελεχών της *Candida albicans* που εμφανίζονται σε ασθενείς με AIDS που έχουν λάβει μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη.

Ο *Cryptococcus neoformans* είναι κυρίως ευαίσθητος στη φλουκοναζόλη. Γένη με τιμή MIC μεγαλύτερη από 32 μικρογραμμάρια ανά ml θεωρούνται ανθεκτικά.

Η φλουκοναζόλη έχει μικρή ή καμία δραστηριότητα έναντι των ειδών *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Microsporium* και *Trichophyton*.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση:

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση.

Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλά μετά από τη λήψη από το στόμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι πάνω από 90%. Η από του στόματος απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος νηστείας επιτυγχάνεται 0,5-1,5 ώρα μετά τη λήψη της δόσης. Στην σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται το 90% των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα σε 4-5 ημέρες, μετά από εφάπαξ ημερήσια χορήγηση.

Η συγκέντρωση του πλάσματος είναι ανάλογη της δόσης. Μετά τη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης, η C<sub>max</sub> είναι περίπου 4,6 mg/l και οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από 15 ημέρες είναι περίπου 10 mg/l. Μετά τη χορήγηση 400 mg φλουκοναζόλης, η C<sub>max</sub> είναι περίπου 9 mg/l και οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από 15 ημέρες είναι περίπου 18 mg/l. Η λήψη διπλάσιας δόσης την πρώτη ημέρα έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 90% της συγκέντρωσης της σταθεροποιημένης κατάστασης τη δεύτερη ημέρα.

### Κατανομή:

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της φλουκοναζόλης αντιστοιχεί στη συνολική ποσότητα νερού στον οργανισμό. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες πλάσματος είναι χαμηλή (11-12%).

Η φλουκοναζόλη επιτυγχάνει καλή διείσδυση σε όλα τα υγρά του σώματος που έχουν μελετηθεί. Τα επίπεδα φλουκοναζόλης στη σίελο και στα πτύελα είναι παρόμοια με τα επίπεδα στο πλάσμα. Σε ασθενείς που πάσχουν από μυκητιασική μηνιγγίτιδα, τα επίπεδα φλουκοναζόλης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι περίπου στο 80% των αντίστοιχων επιπέδων στο πλάσμα.

Στην κερατοειδή στοιβάδα επιδερμίδα-χόριο και στον εξωκρινή ιδρώτα παρουσιάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης σε σύγκριση με αυτές του ορού. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατοειδή στοιβάδα. Για παράδειγμα, σε μια δόση 150 mg μια φορά εβδομαδιαίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στην κερατοειδή στοιβάδα ήταν μετά από 2 δόσεις 23,3 μg/g και 7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας ήταν ακόμη 7,1 μg/g.

### **Βιομετατροπή:**

Η διάσπαση της φλουκοναζόλης είναι μέτρια. Μόνον το 11% μιας ραδιενεργούς δόσης απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή μεταβολιτών.

### **Αποβολή:**

Η κύρια οδός απέκκρισης είναι νεφρική. Το 80% περίπου της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σε μη μεταβολισμένη μορφή. Η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι ανάλογη προς την κάθαρση της κρεατινίνης. Δεν υπάρχει ένδειξη μεταβολιτών στην κυκλοφορία.

Η μέση ημίσεια ζωή στο πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η μεγάλης διάρκειας ημίσεια ζωή στο πλάσμα χρησιμοποιείται ως βάση για τη θεραπεία με μονές ημερήσιες δόσεις σε όλες τις ενδείξεις.

### **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες στα παιδιά:**

Τα παιδιά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη γρηγορότερα από ότι οι ενήλικες.

Σε παιδιά (μετά τη νεογνική φάση) και σε εφήβους από 5-15 χρονών η ημίσεια ζωή στο πλάσμα είναι μεταξύ 15,2-17,6.

Στα πρόωρα βρέφη η ημίσεια ζωή στο πλάσμα είναι μικρότερη (περίπου 70 ώρες) και ο όγκος κατανομής είναι μεγαλύτερος (1,2-2,3 litre/kg) σε σύγκριση με τα βρέφη που γεννήθηκαν στο τέλος της κύησης. Κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τη γέννηση και κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου, η κάθαρση της φλουκοναζόλης στο πλάσμα αυξάνεται (και η ημίσεια ζωή στο πλάσμα μειώνεται).

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Προκλινικά δεδομένα από συμβατικές μελέτες σχετικά με την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης/γενική τοξικότητα, γονοτοξικότητα ή καρκινογένεση, δεν υποδηλώνουν κανέναν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, πέραν των κινδύνων οι οποίοι έχουν ήδη εξεταστεί σε άλλες παραγράφους της ΠΧΠ.

Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής που έγιναν σε αρουραίους, αναφέρθηκε αυξημένος ρυθμός ανάπτυξης υδρονέφρωσης και επιμήκυνσης της νεφρικής πυέλου και η εμβρυϊκή θνησιμότητα αυξήθηκε. Παρατηρήθηκε αύξηση ανατομικών παραλλαγών και καθυστερημένη οστεοποίηση, καθώς επίσης, παρατεταμένος τοκετός και δυστοκία. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής που έγιναν σε κουνέλια, καταγράφηκαν αμβλώσεις.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Παρόλο που δεν είναι γνωστές συγκεκριμένες ασυμβατότητες, το Fluconazole Redibag Baxter 2 mg/ml, Διάλυμα για Ενδοφλέβια Έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για ενδοφλέβια έγχυση.

Βλ. επίσης Παράγραφο 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως ή την υγρασία. Μην καταψύχετε.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Fluconazole Redibag Baxter 2 mg/ml, Διάλυμα για Ενδοφλέβια Έγχυση παρέχεται σε έναν εύκαμπτο πλαστικό σάκο έγχυσης, ο οποίος αποτελείται από πολυολεφινικές ρητίνες. Ο σάκος διατίθεται σε τρία μεγέθη των 50 ml, 100 ml και 200 ml. Κάθε σάκος είναι τυλιγμένος εξωτερικά με έναν προστατευτικό επιθύλακα από αλουμίνιο.

Συσκευασίες: 10 x 50 ml, 20 x 50 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml, 10 x 200 ml ή 20 x 200 ml. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί**

Κάθε σάκος προορίζεται για **μία χρήση** μόνο.

Χρησιμοποιήστε έναν σάκο μόνον εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, χωρίς ορατά σωματίδια και εφόσον ο περιέκτης δεν έχει υποστεί ζημιά.

Μην αφαιρείτε την προστατευτική συσκευασία του σάκου μέχρι να είναι έτοιμος προς χρήση.

Μην συνδέετε τους σάκους μεταξύ τους. Τέτοιου είδους χρήση θα μπορούσε να οδηγήσει σε εμβολή από αέρα, λόγω του υπολειπόμενου αέρα ο οποίος αναρροφάται από τον πρωτεύοντα περιέκτη πριν ολοκληρωθεί η χορήγηση του υγρού από τον δευτερεύοντα περιέκτη.

Το διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται με στείρο εξοπλισμό και με τη χρήση άσηπτης τεχνικής. Ο εξοπλισμός θα πρέπει να εξαιρώνεται με το διάλυμα ώστε να παρεμποδίζεται η εισαγωγή αέρα στο σύστημα.

Προσθετικές ουσίες δεν επιτρέπονται.

Απορρίψτε μετά από μία χρήση.

Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιηθείσα ποσότητα του διαλύματος.

Μην επανασυνδέετε μερικώς χρησιμοποιημένους σάκους.

#### **1. Άνοιγμα**

Αφαιρέστε τον προστατευτικό επιθύλακα του σάκου αμέσως πριν από τη χρήση.

Ελέγξτε για μικροδιαρροές πιέζοντας σταθερά τον εσωτερικό σάκο. Εάν διαπιστωθούν σημεία διαρροής, απορρίψτε το διάλυμα, καθώς η στειρότητα ενδέχεται να έχει αλλοιωθεί.

Ενδέχεται να παρατηρηθεί κάποιου βαθμού θαμπάδας του πλαστικού σάκου, η οποία οφείλεται στην απορρόφηση υγρασίας κατά τη διαδικασία αποστείρωσης. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν επηρεάζει την ποιότητα ή την ασφάλεια του διαλύματος. Η θαμπάδα θα μειωθεί σταδιακά.

Ελέγξτε το διάλυμα ότι είναι διαυγές και ελεύθερο ξένων σωμάτων. Εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει ξένα σώματα, απορρίψτε το.

#### **2. Προετοιμασία για τη χορήγηση**

- Χρησιμοποιείτε στείρο υλικό για την προετοιμασία και τη χορήγηση.
- Αναρτήστε τον περιέκτη από το σημείο στήριξης με την οπή.
- Προσαρτήστε ένα σετ χορήγησης. Για τη σύνδεση, την εξαέρωση του σετ και τη χορήγηση του διαλύματος, ανατρέξτε στις πλήρεις οδηγίες οι οποίες συνοδεύουν το σετ.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.**

Εθνάρχου Μακαρίου 34 και Αθηνόδωρου  
163 41 Ηλιούπολη – Αττική  
Τηλ.: 210 99 87 000

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

100 mg / 50 ml: 71630/05-11-2007  
200 mg / 100 ml: 71631/05-11-2007  
400 mg / 200 ml: 71632/05-11-2007

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

05-11-2007

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

26-02-2008