

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Flukatril®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ
 • Κάθε Καψάκιο σκληρό περιέχει 100 ή 150 mg flucanazole

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
 Καψάκιο σκληρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις περιλαμβανόμενης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και λοιμώξεων άλλων περιοχών (π.χ. πνεύμονες, δέρμα). Φυσιολογικοί ενστένες και ασθενείς με AIDS, καθώς και ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ή άλλα αίτια ανοσοκαταστολής μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία. Η φλουκοναζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς με AIDS.
- Γενικευμένη καντιντίαση, περιλαμβανόμενης της καντιντίασης σε κλινικά σταθερούς και μη ουδετεροπενικούς αρρώστους, της διάσπαρτης καντιντίασης και των εστιακών καντιντίασεων (λοιμώξεις του περιτόναιου, του ενδοκαρδίου, του πνεύμονα και του ουροποιητικού συστήματος). Επίσης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο ασθενείς με κακοήγη νεοπλασία ή ευρισκομένοι 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 μικροσκοπική, βιοψίες, ορολογικές, εξετάσεις) για να απομονωθεί και ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγοντας.
- Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις περιλαμβανόμενες την κοκκιδιοειδομυκητίαση, την παρακοκκιδιοειδομυκητίαση, τη σποροτρίχωση και την ιστοπλάσμωση σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.
- Καντιντίαση των βλεννογόνων: Στοματοφαρυγγική, οισοφαγική καντιντίαση (ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας), μη διηθητικές βρογχοπνευμονικές καντιντίασεις. Καντιντίαση χρόνια βλενογονοδερματική καντιντίαση. Χρόνια ατροφική στοματική καντιντίαση (στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχίων), ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας. Ασθενείς κυρίως με διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με το φάρμακο.
- Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων: Κολπική καντιντίαση, ως εναλλακτική της τοπικής θεραπείας (μόνο στην εφ' άπαξ χορήγηση των καψακίων 150 mg)
 Α) οξεία
 Β) υποτροπιάζουσα εφ' όσον η νόσος έχει επιβεβαιωθεί με καλλιέργεια Καντιντιασική βαλαντίτις.
- Δερματοφυτιάσεις που περιλαμβάνουν τη δερματοφυτίαση των ποδιών, ψίλοιο δέρματος, μρρογεννητικών πτυχών, την ποικιλόχρου πιτυρίδα, τη δερματοφυτίαση των νυχιών (ονυχομυκητίαση) και δερματικές λοιμώξεις οφελόμενες στην Candida. Σημειώσεις: Η συστηματική θεραπεία στις παραπάνω ενδείξεις προτιμάται όταν η λοίμωξη εκτείνεται σε μεγάλη περιοχή του δέρματος, αφορά στο τριχότο της κεφαλής ή αρρώστους με διαταραγμένους αμυντικούς μηχανισμούς, κακή ανταπόκριση της τοπικής θεραπείας και επιμονή της μυκητιασικής λοίμωξης παρά τη θεραπεία.
- Πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ουδετεροπενία ή κακοήθεις νόσους που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη τέτοιων λοιμώξεων ως αποτέλεσμα χημειοθεραπείας με κυτταροστατικά φάρμακα ή ακτινοθεραπείας και κατόπιν μεταμόσχευσης μυελού. Επιστάται η προσοχή στο γεγονός ότι η χρόνια χορήγηση αζόλων αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης C.knusei, Aspergillus, Mucorales, Fusarium, C. glabrata, που συχνά παρουσιάζουν φυσική ανοχή στις αζόλες. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει πριν τη γναστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, ωστόσο αμέσως μετά τη λήψη των ανωτέρω αποτελεσμάτων, η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Επειδή η απορρόφηση με την από του στόματος χορήγηση είναι ταχεία και πλήρης η ημερήσια δόση φλουκοναζόλης είναι ίδια για την από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση. Η ημερήσια δόση που πρέπει να καθοριστεί με βάση τη φύση και τη βαρύτητα της μυκητιασικής λοίμωξης. Οι περισσότερες περιπτώσεις κολπικής καντιντίασης ανταποκρίνονται θεραπευτικά σε εφάπαξ χορήγηση. Για τις μορφές λοιμώξεων που απαιτούν χορήγηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου οι κλινικές παραμέτρους και οι εργαστηριακές δοκιμασίες υποδείξουν υποχώρηση της ενεργού μυκητιασικής λοίμωξης. Η ανεπαρκής χρονική διάρκεια της θεραπείας δύναται να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργού λοίμωξης. Ασθενείς με AIDS και κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα συνήθως απαιτούν θεραπεία συντήρησης προς πρόληψη υποτροπής.

- 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 μικροβιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά συνήθως είναι τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες επί κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας ή 10-12 εβδομάδες μετά την αρνητικοποίηση της καλλιέργειας του ΕΝΥ.
- Για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με AIDS, μετά τη συμπίληρωση της ολοκληρωμένης αρχικής θεραπείας δύναται να χορηγηθεί η φλουκοναζόλη επί ασύριστον σε ημερήσια δόση 100-200 mg.
- Για τη θεραπεία της καντιντιαμίας, της γενικευμένης καντιντίασης και άλλων βαρειών καντιντίασεων, η συνήθης δόση του φαρμάκου είναι 400 mg την πρώτη ημέρα της θεραπείας, ακολουθούμενη από δόση 200 mg ημερησίως. Αν χρειασθεί επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 400 mg ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση των ασθενών.
- 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.
- 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 βαριές διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για μακρότερο χρονικό διάστημα. Για τη θεραπεία της ατροφικής στοματικής καντιντίασης που παρατηρείται επί τεχνητών οδοντοστοιχίων η συνήθης δόση είναι 50 mg άπαξ ημερησίως επί 14 ημέρες, χορηγούμενη ταυτόχρονα με την εφαρμογή τοπικών αντισηπτικών μέτρων επί των οδοντοστοιχίων.
- Για τη θεραπεία άλλων καντιντιασικών λοιμώξεων των βλεννογόνων (εκτός της κολπικής καντιντίασης, βλέπε κατωτέρω) π.χ. της οισοφαγίτιδας, των μη διηθητικών βρογχοπνευμονικών λοιμώξεων της καντιντορίας, της χρόνιας βλενοδερματικής καντιντίασης κ.λπ. η συνήθης αποτελεσματική δόση είναι 50-100 mg ημερησίως χορηγούμενη επί 14-30 ημερών.
- Για τη θεραπεία της κολπικής καντιντίασης και της καντιντιασικής βαλαντίτιδας πρέπει να χορηγούνται 150 mg από του στόματος ως εφάπαξ δόση.
- Για δερματικές λοιμώξεις που περιλαμβάνουν τη δερματοφυτίαση των ποδιών, του ψίλοιο δέρματος και των μρρογεννητικών πτυχών καθώς και 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 δερματομυκητίαση των ποδιών μπορεί να απαιτήσει θεραπεία έως 6 εβδομάδες. Για την ποικιλόχρου πιτυρίδα η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg άπαξ ημερησίως για 2 έως 4 εβδομάδες.
- Για δερματοφυτιάσεις των νυχιών η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg άπαξ εβδομαδιαίως. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου το πάχος 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 δυσμορφα.
- Για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν γενικευμένη λοίμωξη π.χ. ασθενείς που αναμένεται να έχουν βαρεία ή παρατεταμένη ουδετεροπενία, όπως ασθενείς προς μεταμόσχευση μυελού ή 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 ουδετεροφίλων κυττάρων σε τιμές άνω των 1000 κυττάρων ανά mm³.

Παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων

Όπως και στην περίπτωση των ενηλίκων με παρόμοιες λοιμώξεις η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην κλινική ανταπόκριση. Η μέγιστη χορηγούμενη ημερήσια δόση σε παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη ημερήσια δόση για ενήλικες. Χορηγείται ως μια απλή ημερήσια δόση μόνο στις ακόλουθες ενδείξεις:

Η συνιστώμενη δόση για καντιντίαση των βλεννογόνων είναι 3 mg/kg ημερησίως. Δόση εφ'όδου 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 προκλήθεις ουδετεροπενίας (βλέπε δόσολογία ενηλίκων). Για παιδιά με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας η ημερήσια δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται για τους ενήλικες, εξαρτώμενη από το βαθμό της νεφρικής διαταραχής.

Νεογνά
 Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη αργά. Κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής τους, πρέπει να χρησιμοποιείται για τις ίδιες ενδείξεις και στην ίδια δόση σε mg/kg με αυτή που χορηγείται στα μεγαλύτερα παιδιά (βλ. ανωτέρω), αλλά να χορηγείται κάθε 72 ώρες. Κατά τη διάρκεια των 3-4 εβδομάδων της ζωής τους, η ίδια δόση πρέπει να χορηγείται κάθε 48 ώρες. Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
 Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως δια των ούρων υπό αναλωτή μορφή. Σε χορήγηση εφ' άπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσολογίας. Επί πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, πρέπει να χορηγείται μια αρχική δόση εφ'όδου από 50 έως 400 mg. Στη συνέχεια, μετά τη δόση εφ'όδου, η ημερήσια δόση (σύμφωνα με τις ενδείξεις) πρέπει να βασίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Ποσοστό συνιστώμενης δόσης
>50	100%
11-50	50%
Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100%

Όταν η κρεατινίνη ορού είναι ο μόνος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας, εφαρμόζεται ο πιο κάτω τύπος για ανεύρεση της κάθαρσης κρεατινίνης.
 Άνδρες: $\text{Βάρους σώματος (Kg)} \times (140 - \text{ηλικία})$
 72 x κρεατινίνη ορού (mg/100 ml)

Γυναίκες: $0,85$ της τιμής των ανδρών
Χορήγηση

Η φλουκοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα ή με ενδοφλέβια έγχυση σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει τα 10ml/λεπτό. Η οδός χορήγησης εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης από ενδοφλέβια στην από του στόματος ή αντίθετα δεν υπάρχει ανάγκη για αλλαγή της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου. Η φλουκοναζόλη φερεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%. Κάθε φιαλίδιο των 200 mg (φιαλίδιο των 100 ml) περιέχει 15 mmol Na⁺ και Cl⁻. Δεδομένου ότι η φλουκοναζόλη διατίθεται σε αραιά διάλυμα χλωριούχου νατρίου, σε ασθενείς που απαιτείται περιορισμός λήψης νατρίου ή υγρών, πρέπει να εξετάζεται ο ρυθμός χορήγησης υγρών.

4.3 Αντενδείξεις

Η φλουκοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γνωστή ευαισθησία στο φάρμακο ή στα εκδότα του ή σε συγγενή σκευάσματα αζόλων. Η φλουκοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αζιπραΐδη. Με βάση τα αποτελέσματα μελέτης αλληλεπίδρασης με πολλαπλές δόσεις, η συγχρήγηση με τερραϊνίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές δόσεις ίσης ή μεγαλύτερες των 400 mg φλουκοναζόλης ημερησίως (βλέπε το 4.5 – Αλληλεπίδραση).

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική βλάβη: η χορήγηση φλουκοναζόλης έχει συσχετιστεί σε σπάνιες περιπτώσεις με σοβαρή ηπατοτοξικότητα που σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις ήταν μοιραία, ιδίως για ασθενείς με υποκειμενικά σοβαρά νοσήματα. Σε ασθενείς που παίρνουν φλουκοναζόλη ή εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα δεν παρατηρείται συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, διάρκεια θεραπείας και φύλο ή ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα από φλουκοναζόλη είναι συνήθως αλλά όχι πάντα αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς που παρουσιάζουν βιοχημικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την πιθανότητα εξέλιξης σοβαρής ηπατικής βλάβης. Η φλουκοναζόλη θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιαστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία ενδεικτικά ηπατικής νόσου, τα οποία μπορεί να οφείλονται στην φλουκοναζόλη. Σπάνια, ασθενείς έχουν αναπτύξει αποφολιδωτική δερματίτιδα, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση κατά τη διάρκεια θεραπείας με φλουκοναζόλη. Ασθενείς που πάσχουν από AIDS είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εκδήλωση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων οφειλόμενων στη χρήση πολλών φαρμάκων. Αν εμφανιστεί εξάνθημα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις, το οποίο θεωρηθεί ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο πρέπει να διακοπεί. Αν ασθενείς με διηθητικές/οσμωτικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξάνθημα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με φλουκοναζόλη να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολυμορφο ερύθημα του δέρματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως και με τις υπόλοιπες αζόλες, έχει αναφερθεί αναφυλακτική αντίδραση.

4.5 Αλληλεπίδρασεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά
 Σε μελέτη αλληλεπίδρασης η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι αυξάνει το χρόνο προθρομβίνης μετά τη χορήγηση βαρφαρίνης σε υγιή άρρενα άτομα. Παρ' ότι το μέγεθος της μεταβολής ήταν μικρό (12%), συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κουμαρινικά αντιπηκτικά.
Σουλφονουλοειδείς
 Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει την ημιεπίδραση ζωής των ταυτόχρονα χορηγούμενων σουλφονουλοειδών από του στόματος (χλωροπραΐμη, γλυβεκλαμίδα, γλυπιζόλη και τολβουαμίδα) σε υγιείς εθελοντές. Η φλουκοναζόλη και οι από του στόματος σουλφονουλοειδείς μπορεί να χορηγηθούν ταυτόχρονα σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά η δυνατότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.
Υδροχλωροθειαζίδες
 Σε μελέτη κινητικής αλληλεπίδρασης, η ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων υδροχλωροθειαζίδης σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν φλουκοναζόλη, αύξησε τις πυκνότητες της φλουκοναζόλης στο πλάσμα κατά 40%. Το αποτέλεσμα αυτού του μεγέθους δεν θα πρέπει να καθιστά αναγκαία τη μεταβολή του δόσολογικού σχήματος της φλουκοναζόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και διουρητικά φάρμακα, παρ' ότι ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει να έχει υπ' όψιν του τα παραπάνω.
Φαινοϋνολίνη
 Η ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης και της φαινοϋνίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της φαινοϋνίνης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμφοτέρων των φαρμάκων, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της φαινοϋνίνης στο αίμα και να προσαρμόζεται η δόση αυτής ώστε να διατηρούνται τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

Αντιουρλιακτικά από του στόματος
 Έχουν γίνει 2 φαρμακοκινητικές μελέτες κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης σε συνδυασμένη χορήγηση με από του στόματος λαμβανόμενα αντιουρλιακτικά φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποιώντας δόσεων 50 mg φλουκοναζόλης ενώ επί δόσεων του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι υπό την καμπίλη πυκνότητες περιοχών (AUC) της ethinyl estradiol και της leronogestrel αυξήθηκαν κατά 40% και 24% αντίστοιχως. Ως εκ τούτου, η χορήγηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δόσολογία είναι πιθανό να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του ταυτόχρονα χορηγούμενου από το στόμα αντιουρλιακτικού φαρμάκου.

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

Κυκλοσπορίνη
 Σε φαρμακοκινητική μελέτη επί ασθενών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρών βρέθηκε ότι η ταυτόχρονη φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg ημερησίως προκάλεσε αύξηση των πυκνοτήτων της κυκλοσπορίνης. Εντούτοις, σε άλλη μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης ίσες προς 100 mg ημερησίως δεν προκλήθηκε επίδραση επί των πυκνοτήτων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

«Προσοχή! Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη για περισσότερο από 10 ημέρες ή η φλουκοναζόλη χορηγείται σε ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 200 mg, χρειάζεται έλεγχος

και παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα, διότι μπορεί να αυξηθούν με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικών ενεργειών.

Θεοφυλλίνη

Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg επί 14 ημέρες, προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης τιμής καθόρισής της θεοφυλλίνης στο πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων εκ θεοφυλλίνης πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας εκ θεοφυλλίνης κατά το χρόνο λήψης της φλουκοναζόλης ή δε θεραπείας πρέπει να τροποποιείται κατάλληλα επί εμφάνισης σημείων τοξικότητας.

Ζιδοβουδίνη

Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα ζιδοβουδίνης, πιθανότατα λόγω του μειωμένου ρυθμού μετατροπής της στον κυρίως μεταβολίτη της. Μια μελέτη καθόρισε τα επίπεδα της ζιδοβουδίνης σε ασθενείς με AIDS ή ARC (σύνδρομο σχετιζόμενο με το AIDS) πριν και μετά τη χορήγηση φλουκοναζόλης, 200 mg ημερησίως για 15 ημέρες.

Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην υπό την καμπίλη πυκνότητας περιοχή (AUC), ίση με 20%. Τα επίπεδα ζιδοβουδίνης, σε HIV ασθενείς, εξετάστηκαν σε μια δεύτερη τυχαίοποιημένη, δισαυρούμενη μελέτη δύο περιόδων και δύο θεραπειών. Σε δύο περιπτώσεις, σε χρονική απόσταση 21 ημερών, 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 την ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να ελαχιστοποιούν για την πιθανότητα ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στην ζιδοβουδίνη.

Τερφεναδίνη

Εξ' αιτίας της εμφάνισης σοβαρών αρρυθμιών που έχουν παρουσιαστεί, δευτερογενώς προς την παραστομία του διαστήματος QTc, σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιμικητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη, πραγματοποιήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης. Μια μελέτη με δόσεις 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως, δεν έδειξε παράταση του διαστήματος QTc. Μια άλλη μελέτη με δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg και 800 mg ημερησίως, έδειξε ότι ημερήσιες δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg ή μεγαλύτερες προκάλεσαν σημαντική αύξηση των επιπέδων της τερφεναδίνης στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων. Η συγχρόνηση φλουκοναζόλης, σε δόσεις μικρότερες από 400 mg ημερησίως, και τερφεναδίνης πρέπει να ελαχιστοποιείται. Η συγχρόνηση φλουκοναζόλης σε δόσεις 400 mg ή μεγαλύτερες, αντενδείκνυται. (Βλέπε αντενδείξεις).

Αστεμιζόλη

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

Σιζαπριδίνη

Εχουν αναφερθεί καρδιακά επεισόδια, που περιλαμβάνουν torsades de pointes σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σιζαπριδίνη. Η σιζαπριδίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή οι αζόλες αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η συγχρόνηση χορήγησης της σιζαπριδίνης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμηκνυμένη του διαστήματος QT, κοιλιακές αρρυθμίες, torsades de pointes). Δια τούτου η σιζαπριδίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αζόλες (βλέπε αντενδείξεις).

Μελέτες αλληλεπίδρασης απέδειξαν ότι σε ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης από το στόματος με τροφή, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή μετά ολική ακτινοβολία του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική μεταβολή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης. Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν έχουν γίνει μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα, αλλά ότι τέτοιες αλληλεπιδράσεις δυνατόν να συμβούν.

4.6 Κύση και γαλουχία

Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης

Η φλουκοναζόλη έχει χρησιμοποιηθεί πολύ λίγο στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της κύησης. Ανεπιθύμητες επιδράσεις επί του εμβρύου έχουν παρατηρηθεί επί πειραματόζωων μόνο σε υψηλές δόσεις που συνδυάζονται από τοξικές επιδράσεις και επί των εγκύων πειραματόζωων. Τα εμβρυατά αυτά δεν θεωρούνται ότι έχουν σχέση με τη χρήση της φλουκοναζόλης σε θεραπευτικές δόσεις. Εν τούτοις, η χρήση του φαρμάκου στην κύηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός ασθενών με βαριές και επαναλαμβανόμενες ζωής μυκητιασικές λοιμώξεις, στις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φλουκοναζόλη ενώ τα αναμενόμενα οφέλη από τη θεραπεία υπερκαλύπτουν τον πιθανό κίνδυνο τοξικής επίδρασης επί του εμβρύου.

Χρήση στη γαλουχία

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η φλουκοναζόλη είναι κατά κανόνα καλώς ανεκτή. Σε 4.000 ασθενείς που πήραν φλουκοναζόλη για διάφορους λόγους επί 7 ημέρες ή και περισσότερο η συχνότητα των παρενεργειών ήταν 16%. Η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη στους HIV (+) και έφθανε το 21% ενώ στους μη HIV (+) ήταν 13%. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση της φλουκοναζόλης αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ναυτία, η επιγαστράλγος, η διάρροια και ο μετεωρισμός. Οι δεύτερες κατά σειρά συχνότητες ανεπιθύμητες ενέργειες, μετά τις γαστρεντερικές, είναι η κεφαλαλγία και το εξάνθημα του δέρματος. Σπάνια αναφέρονται αποσπασματικές δερματίτιδες, όπως σύνδρομο Stevens – Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις) ιδίως σε ασθενείς με AIDS που παίρνουν και άλλα φάρμακα. Σε μερικούς ασθενείς η ιδιαίτερα σε ασθενείς με βαριές υποκείμενες νόσους όπως το AIDS και ο καρκίνος, κατά τη διάρκεια θεραπείας με φλουκοναζόλη και ανάλογα φάρμακα έχουν παρατηρηθεί διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, της λειτουργίας του αμφοιπτικού συστήματος καθώς και ηπατικές διαταραχές (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις). Όπως και με τις άλλες αζόλες έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις αναφυλαξία. Επίσης, σπασμοί, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία, υποκαλιαιμία και αλκαλιαιμία έχουν παρατηρηθεί κάτω από συνθήκες όπου είναι αβεβαίη η αιτιολογική συσχέτιση.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχει αναφερθεί μια περίπτωση υπερδοσολογίας με φλουκοναζόλη: Ασθενής 42 ετών με HIV ανέπτυξε παραοήσεις και παρουσίασε παρανοειδή συμπεριφορά μετά από λήψη 8200 mg φλουκοναζόλης. Έγινε εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και η κατάσταση που αποκαταστάθηκε μέσα σε 48 ώρες. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης γίνεται συμπτωματική θεραπεία (θεραπεία υποστήριξης και επ' όσον είναι αναγκαία η πλήση του στομάχου). Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα. Η αύξηση της διούρησης αυξάνει προφανώς το ρυθμό αποβολής του φαρμάκου. Η εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες μειώνει τις πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα κατά 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J02AC01

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των τριαζολοχών αντιμικητιακών παραγόντων και είναι ένας ισχυρός και ειδικός αναστολέας της σύνθεσης στερολών από τους μύκητες. Η φλουκοναζόλη χορηγούμενη τόσο από το στόμα όσο και ενδοφλεβίως ήταν δραστική σε ποικιλία πειραματικών μυκητιάσεων σε πειραματόζωα. Η δραστηριότητα 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 *Micorsporum* και σε είδη *Trichophyton*. Η φλουκοναζόλη έχει επίσης αποδείξει δραστηριότητα σε ενδημικές μυκητιάσεις, που οφείλονται στους μύκητες *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* και *Histoplasma capsulatum* σε φυσιολογικά και ανοσοκατασταλαμένα 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 κλινικές σημαντικές επιδράσεις επί των επιπέδων των ενδογενών στεροειδών ή επί της διεγερτικής ανταπόκρισης στην ACTH σε υγιείς άρρενες εθελοντές. Μελέτες αλληλεπίδρασης με την αλπρίννη υποδεικνύουν ότι επ' άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

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 πυκνότητες

της στο πλάσμα και η συστηματική βιοδιαθεσιμότητά της υπερβαίνουν το 90% των πυκνότητων, που επιτυγχάνονται κατόπιν ενδοφλεβίου χορήγησής.

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

Η χορήγηση δόσης εφόδου διπλάσιος 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 τις χορηγήσεις. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του υδάτος 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 μελετήθηκαν. Οι πυκνότητες της φλουκοναζόλης στον σπείρο και στα πτυέλα είναι παρόμοιες των πυκνότητων αυτού στο πλάσμα. Σε ασθενείς με μυκητιασική μηνιγγίτιδα τα επίπεδα της φλουκοναζόλης στο εγκέφαλονταίο υγρό είναι περίπου 80% των αντίστοιχων πυκνότητων αυτού στο πλάσμα.

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων, του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα του χεριού και στο έκκριμα του ιδρώτα. Η φλουκοναζόλη συσφραμείται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συκέντρωση 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 συκέντρωση της φλουκοναζόλης στην κερατίνη στοιβάδα την εβδομη 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 χορήγησής 150 mg άπαξ εβδομαδιαίως, ήταν 4,05 μg/g σε υγιά και 1,8 μg/g σε μη υγιά νύχια και η φλουκοναζόλη εξακολούθησε 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 καθάριση της φλουκοναζόλης είναι ανάλογη προς την καθάριση της κρεατινίνης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ανεύρεσης μεταβολιτών στην κυκλοφορία.

Η μακρά ημιεπίοδος ζωής του φαρμάκου στο πλάσμα, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρέχει τη δυνατότητα για επ' άπαξ ημερησία χορήγηση του κατά τη θεραπεία της κοιλιακής καντιντίασης, καθώς και τη θεραπεία δια μιας απλής ημερησίας δόσης και δια μιας απλής εβδομαδιαίας δόσης επί όλων των άλλων μυκητιασικών λοιμώξεων στις οποίες ενδείκνυται. Μια μελέτη συνέκρινε τις συγκεντρώσεις στον σπείρο και στο πλάσμα που προέκυψαν από χορήγηση μιας απλής δόσης 100 mg φλουκοναζόλης, η οποία χορηγήθηκε ως ποσόμ εναυρήσιο (ζεπένωντας και κρατώντας το στόμα για δύο λεπτά προ της κατάποσης) ή ως κάψουλα. Η μέγιστη συκέντρωση της φλουκοναζόλης στον σπείρο, μετά τη χορήγηση του εναυρήσιου, παρατηρήθηκε 5 λεπτά μετά την κατάποση και ήταν 182 φορές υψηλότερη της μέγιστης συκέντρωσης της φλουκοναζόλης στο σπείρο που παρατηρήθηκε 4 ώρες μετά την κατάποση της κάψουλας. Μετά από 4 ώρες περίπου, οι συγκεντρώσεις της φλουκοναζόλης στον σπείρο ήταν παρόμοιες. Η μέση AUC (0-96) στον σπείρο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά τη χρήση του εναυρήσιου σε συγκρίση με την κάψουλα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά του ρυθμού αποβολής της φλουκοναζόλης από τον σπείρο ή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο πλάσμα για τις δύο φαρμακοτεχνικές μορφές. Σε αρρύστους με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF κάτω από 20 ml/min) ο χρόνος ημιαίσης ζωής αυξάνεται από 30 ώρες σε 98 ώρες. Επομένως χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και λιγότερο με την περιτοναϊκή καθάριση.

5.3 Προκλινικά Δεδομένα Ασφάλειας

Καρκινογένεση

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

Μεταλλαξιόγνεση

Η φλουκοναζόλη – με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση – δεν ήταν μεταλλαξιόγνος σε 4 στελέχη του βακτηρίου *S. typhimurium* όπου μελετήθηκε η δράση της καθώς και στο σύστημα L5178Y λεμφωμάτων 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 χρωματισμογενετικές μεταλλάξεις.

Διαταραχές Γονιμότητας

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόμα ημερησίως δόσεις 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις 5, 25 ή 75 mg/kg, και αν υπήρξε μικρή καθυστέρηση της έναρξης του τοκετού με δόσεις 20 mg/kg p.o. 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 συστασμένης ανθρώπινης δόσης) και των 40 mg/kg, αλλά όχι στο επίπεδο των 5 mg/kg. Οι διαταραχές του τοκετού διαφάνονται από την ελαφρά αύξηση του αριθμού των ζώων που γεννήθηκαν νεκρά και τη μείωση του αριθμού των νεογνών που επιβίωσαν, σε αυτά τα δόσολογικά επίπεδα. Οι επιπτώσεις στον τοκετό των αρουραίων, είναι σύμφωνες με την ειδική για το συγκεκριμένο είδος πειραματοζώου μείωση των ιστρογόνων, που προκαλείται από υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης. Τέτοια ορμονολογική αλλαγή, δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλέπε Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα:

- 1) Flukatri® 100mg: Lactose monohydrate, starch maize, Silica colloidal anhydrous, sodium lauril sulphate, magnesium stearate. Σύνθεση κενής κάψουλας: Gelatine, Titanium dioxide E171, CI 77891.
- 2) Flukatri® 150mg: Lactose monohydrate, starch maize, Silica colloidal anhydrous, sodium lauril sulphate, magnesium stearate. Σύνθεση κενής κάψουλας: Gelatine, Titanium dioxide E171, CI 77891, Tartrazine E102, CI 19140, Erythrosine E127, CI 45320, Patent blue V E 131, CI 42051.

6.2 Ασυμβατότητες

Το διάλυμα Flucanazole για ενδοφλέβια έγχυση είναι συμβατό με τα ακόλουθα χορηγούμενα διαλύματα: Α. Διάλυμα δεξτρόλης 20% Β. Διάλυμα Ringer Γ. Διάλυμα Hartmann Δ. Διάλυμα χλωριούχου καλίου σε δεξτρόζη Ε. Διάλυμα διτανθρακικού νατρίου 4,2% Ζ. Διάλυμα aminoisulin Η. Φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου Η Flucanazole μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια με ένα από τα παραπάνω υγρά. Παρ' όλον ότι δεν έχουν παρατηρηθεί ειδικές ασυμβατότητες, η ανάμιξη της Flucanazole με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο προ της ενδοφλεβίας έγχυσης δεν συνιστάται.

6.3 Διάρκεια ζωής: 36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

- Flukatri® 100mg: κοίτη που περιέχει 7 σκληρά καψάκια των 100mg σε blister (BLIST 1x7). κοίτη που περιέχει 14 σκληρά καψάκια των 100mg σε blister (BLIST 2x7).
- Flukatri® 150mg: κοίτη που περιέχει 1 σκληρό καψάκιο των 150mg σε blister (BLIST 1x1). κοίτη που περιέχει 7 σκληρά καψάκια των 150mg σε blister (BLIST 1x7).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Καψάκια: πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PROTON PHARMA A.E. ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ, Αγίας 4 και Τροχιώνιας 145 64 Ν. Κηφισιά, Αττική, Τηλ.: 210-6254175, Fax: 210-6254190, e-mail: proton@protonpharma.gr.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

- 1) Flukatri® 100mg: 62914/28-9-2007
- 2) Flukatri® 150mg: 62915/28-9-2007, 78456/07/26-2-2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 28-9-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ (ΜΕΡΙΚΗ) ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: -