

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Σημείωση: Η παρούσα εκδοχή της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης είναι οι ισχύουσες κατά την Απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Κατόπιν της Απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους, σε συνεργασία με το Κράτος Μέλος Αναφοράς, θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης δεν αντιπροσωπεύουν κατ' ανάγκη το ισχύον κείμενο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg σκληρά καψάκια

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg φλουκοναζόλης.

Έκδοχα: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει επίσης 149,12 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

Τα σκληρά καψάκια ζελατίνης 150 mg έχει τυρκουάζ-μπλε κύριο μέρος και τυρκουάζ-μπλε κάλυμμα και φέρουν τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “Pfizer” και τον κωδικό “FLU-150”. Το καψάκιο είναι μεγέθους 1.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diflucan ενδείκνυται στις παρακάτω μυκητιασικές λοιμώξεις σε ενήλικες:

- Οξεία κολπική καντιντίαση όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- *Καντιντιασική βαλανίτιδα* όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.

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 αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Απαξ δόση των 150 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες

Εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να χορηγούνται οι συνήθεις δόσεις του φαρμάκου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως δια των ούρων ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Σε χορήγηση άπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για την ένδειξη της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων σε παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν καθοριστεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα για άλλες παιδιατρικές ενδείξεις περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. Εάν η θεραπεία σε εφήβους (από 12 έως 17 ετών) είναι επιτακτική, η δοσολογία πρέπει να είναι η ίδια με τη δοσολογία των ενηλίκων.

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε συγγενή σκευάσματα αζολών ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχά του (βλέπε παράγραφο 6.1).

Η ταυτόχρονη χορήγηση τερφεναδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Diflucan σε πολλαπλές δόσεις ανά ημέρα των 400 mg ή υψηλότερες με βάση τα αποτελέσματα μελέτης αλληλεπίδρασης πολλαπλών δόσεων. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 όπως η σισαπρίδη, η αστεμιζόλη, η πιμοζίδη, η κινιδίνη και η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρικό σύστημα

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σύστημα ήπατος και χοληφόρων

Το Diflucan έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη φλουκοναζόλη, δεν παρατηρήθηκε εμφανή συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, τη διάρκεια θεραπείας, το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με τη 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 εμφάνισης σοβαρότερης ηπατικής βλάβης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής ηπατικής δράσης (σημαντική εξασθένιση, ανορεξία, επίμονη ναυτία, έμετος και ίκτερος). Η θεραπεία με φλουκοναζόλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί έναν ιατρό.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, έχουν συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και *torsades de pointes* σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί Diflucan. Αυτές οι αναφορές περιελάμβαναν βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου, όπως δομική καρδιακή νόσο,

ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίοι μπορεί να συνέβαλαν στην έκβαση.

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αλοφαντρίνη

Η αλοφαντρίνη έχει δείχθει ότι παρατείνει το διάστημα QT στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της φλουκοναζόλης με αλοφαντρίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σπάνια, ασθενείς έχουν εμφανίσει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, 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 σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανιστεί εξάνθημα που θεωρείται ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, πρέπει να διακοπεί η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο. Αν ασθενείς με διηθητικές/συστηματικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξανθήματα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με φλουκοναζόλη να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Υπερευαισθησία

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κυτόχρωμα P450

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Η φλουκοναζόλη είναι επίσης αναστολέας του CYP2C19. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Diflucan και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με μικρό θεραπευτικό εύρος που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τερφεναδίνη

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως και τερφεναδίνης πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εκδοχα

Τα καψάκια περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Σισαπρίδη: Έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων *torsades de pointes*, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σισαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης μια φορά την ημέρα και 20 mg σισαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σισαπρίδης στο πλάσμα και παράταση του διαστήματος QTc. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και σισαπρίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη: Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών δευτερογενών στην παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που λάμβαναν αντιμυκητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη. 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. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός φλουκοναζόλης σε δόσεις των 400 mg ή μεγαλύτερες με τερφεναδίνη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως με τερφεναδίνη πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Αστεμιζόλη: Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης με αστεμιζόλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αστεμιζόλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης στο πλάσμα που προκύπτουν μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αστεμιζόλης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πιμοζίδη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με πιμοζίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της πιμοζίδης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και πιμοζίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κινιδίνη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με κινιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της κινιδίνης. Η χρήση της κινιδίνης έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και κινιδίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Αλοφαντρίνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της αλοφαντρίνης, λόγω ανασταλτικής δράσης στο κυτόχρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων οδηγεί στη λήψη προφυλάξεων και σε προσαρμογές της δόσης:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φλουκοναζόλη

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι όταν η από του στόματος φλουκοναζόλη συγχορηγείται με φαγητό, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή σε συνέχεια ολικής ακτινοβολίας του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική διαταραχή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης.

Η επίδραση της φλουκοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου 2C9 του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Επίσης, είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19. Επιπρόσθετα με τις παρατηρηθείσες/τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4 όταν συγχορηγούνται με φλουκοναζόλη. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτών των

συνδυασμών, ενώ και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ενζυμική ανασταλτική επίδραση της φλουκοναζόλης διατηρείται για 4-5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη λόγω της μακράς ημιπεριόδου ζωής της (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλφεντανύλη: Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη (400 mg) και ενδοφλέβιας αλφεντανύλης (20 µg/kg) σε υγιείς εθελοντές, η AUC₁₀ της αλφεντανύλης διπλασιάστηκε, πιθανόν μέσω αναστολής του CYP3A4. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της αλφεντανύλης.

Αμιτριπτυλίνη, νοτριπτυλίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη δράση της αμιτριπτυλίνης και της νοτριπτυλίνης. Η 5-νοτριπτυλίνη ή/και η S-αμιτριπτυλίνη μπορούν να μετρηθούν κατά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας και μετά από μία εβδομάδα. Η δοσολογία της αμιτριπτυλίνης/νοτριπτυλίνης πρέπει να προσαρμόζεται, αν κριθεί αναγκαίο.

Αμφοτερικίνη Β: Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και αμφοτερικίνης Β σε μολυσμένα φυσιολογικά και ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: μικρή αθροιστική αντιμυκητιασική δράση σε συστηματική λοίμωξη από *C. albicans*, καμία αλληλεπίδραση σε ενδοκρανιακή λοίμωξη από *Cryptococcus neoformans* και ανταγωνιστική δράση των δύο φαρμάκων σε συστηματική λοίμωξη από *A. fumigatus*. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες είναι άγνωστη.

Αντιπηκτικά: 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, αιματοουρία και μέλαινα) σε συσχέτιση με αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης παρατάθηκε έως και μέχρι 2 φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης.

Βενζοδιαζεπίνες (βραχείας δράσης), δηλ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη: Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοναζόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Ταυτόχρονη λήψη 200 mg φλουκοναζόλης και 7,5 mg μιδαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης κατά 3,7 και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως με 0,25 mg τριαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της τριαζολάμης κατά 4,4 και 2,3 φορές, αντίστοιχα. Σε ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη έχουν παρατηρηθεί ενισχυμένες και παρατεταμένες επιδράσεις της τριαζολάμης. Στην περίπτωση που απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μειωθεί η δοσολογία της βενζοδιαζεπίνης, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Καρβαμαζεπίνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της καρβαμαζεπίνης στον ορό κατά 30%. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από καρβαμαζεπίνη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της καρβαμαζεπίνης ανάλογα με τις μετρήσεις της συγκέντρωσης/επιδράσεις.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Ορισμένοι ανταγωνιστές ασβεστίου (νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη και φελοδιπίνη) μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τη συστηματική έκθεση στους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σελεκοξίμπη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης φλουκοναζόλης (200 mg ημερησίως) και σελεκοξίμπης (200 mg), η C_{max} και AUC της σελεκοξίμπης αυξήθηκαν κατά 68% και 134%, αντίστοιχα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της σελεκοξίμπης κατά το ήμισυ όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη.

Κυκλοφωσφαμίδη: Η συνδυασμένη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και φλουκοναζόλη αυξάνει τόσο τη χολερυθρίνη ορού όσο και την κρεατινίνη ορού. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη τον κίνδυνο αύξησης της χολερυθρίνης ορού και της κρεατινίνης ορού.

Φαιντανύλη: Αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό δηλητηρίασης με φαιντανύλη λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της φαιντανύλης και της φλουκοναζόλης. Επιπροσθέτως, είχε δειχθεί ότι σε υγιείς εθελοντές η φλουκοναζόλη καθυστέρησε σημαντικά την απέκκριση της φαιντανύλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φαιντανύλης μπορούν να οδηγήσουν σε αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον πιθανό κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της φαιντανύλης.

Αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγείται με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή από το CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, ενώ θα πρέπει να παρακολουθείται και η κινάση της κρεατινίνης. Η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση της κινάσης της κρεατινίνης ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης.

Ανοσοκατασταλτικά (δηλαδή κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους)

Κυκλοσπορίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση και την AUC της κυκλοσπορίνης. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με 200mg ημερησίως φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη (2,7 mg/kg/ημέρα), υπήρξε αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης κατά 1,8 φορές. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειώνοντας τη δόση της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη συγκέντρωσή της.

Εβερόλιμους: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του εβερόλιμου στο πλάσμα, μέσω αναστολής του CYP3A4.

Σιρόλιμους: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμου στο πλάσμα προφανώς αναστέλλοντας το μεταβολισμό του μέσω του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμόζοντας τη δόση του σιρόλιμου ανάλογα με τις επιδράσεις/μετρήσεις της συγκέντρωσης.

Τακρόλιμους: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου στον ορό έως 5 φορές λόγω της αναστολής του μεταβολισμού του μέσω του CYP3A4 στο έντερο. Δεν προκλήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές μεταβολές κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του τακρόλιμου. Τα αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Η δόση του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη συγκέντρωσή του.

Λοσαρτάνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της λοσαρτάνης προς το δραστικό της μεταβολίτη (E-31 74) που ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, ο οποίος παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοσαρτάνη. Θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς η πίεση του αίματος.

Μεθαδόνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση μεθαδόνης στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Η C_{max} και η AUC της φλουρβιπροφαίνης αυξήθηκαν κατά 23% και 81%, αντίστοιχα, κατά τη συγχωρήγηση με φλουκοναζόλη έναντι της χορήγησης φλουρβιπροφαίνης μόνο. Παρομοίως, η C_{max} και η AUC του φαρμακολογικά ενεργού ισομερούς [S-(+)-ιβουπροφαίνη] αυξήθηκαν κατά 15% και 82%, αντίστοιχα, όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγήθηκε με ρακεμικό μίγμα της ιβουπροφαίνης (400 mg) έναντι της χορήγησης ρακεμικού μίγματος της ιβουπροφαίνης μόνο.

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένα, η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα αύξησης της συστηματικής έκθεσης σε άλλα ΜΣΑΦ που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ., ναπροξένη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη). Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας των ΜΣΑΦ, ενώ μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης τους.

Φαινυτοΐνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της φαινυτοΐνης. Η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης και 250 mg ενδοφλέβιας φαινυτοΐνης, προκάλεσε αύξηση της AUC₂₄ και της C_{min} της φαινυτοΐνης κατά 75% και 128% αντίστοιχα. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα φαινυτοΐνης στον ορό προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα της φαινυτοΐνης.

Πρεδνιζόνη: Υπήρξε μία αναφορά περιστατικού όπου ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και έλαβε πρεδνιζόνη παρουσίασε οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διεκόπη μία τριήμενη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Η διακοπή της φλουκοναζόλης προφανώς ενίσχυσε τη δραστηριότητα του CYP3A4, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση του μεταβολισμού της πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.

Ριφαμπουτίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριφαμπουτίνης στον ορό οδηγώντας σε αύξηση της AUC της ριφαμπουτίνης έως 80%. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Σε συνδυασμένη θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα συμπτώματα τοξικότητας από ριφαμπουτίνη.

Σακουιναβίρη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει την AUC και την C_{max} της σακουιναβίρης κατά 50% και 55% αντίστοιχα, λόγω της αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού της σακουιναβίρης από το CYP3A4 και της αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η αλληλεπίδραση με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της σακουιναβίρης.

Σουλφονυλουρίες: Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονυλουριών (π.χ., χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη, τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος και κατάλληλη μείωση της δόσης των σουλφονυλουριών.

Θεοφυλλίνη: Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση της φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg επί 14 ημέρες προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης τιμής κάθαρσης της θεοφυλλίνης από το πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων από τη θεοφυλλίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας κατά το χρόνο λήψεως της φλουκοναζόλης, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται αν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας.

Αλκαλοειδή της βίνκα: Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αλκαλοειδών της βίνκα (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) στο πλάσμα και να προκαλέσει νευροτοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να οφείλεται στην ανασταλτική της επίδραση στο CYP3A4.

Βιταμίνη Α: Βάσει μιας αναφοράς περιστατικού σε έναν ασθενή που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ (μία όξινη μορφή της βιταμίνης Α) και φλουκοναζόλη, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ με τη μορφή ψευδοόγκου του εγκεφάλου, ο οποίος εξαφανίστηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίπτωση των συσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

Βορικοναζόλη: Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης (400 mg κάθε 12 ώρες την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 2,5 ημέρες) και από του στόματος φλουκοναζόλης (400 mg την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 24 ώρες για 4 ημέρες) σε 8 υγιείς άρρενες εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της C_{max} και της AUC_t της βορικοναζόλης κατά μέσο όρο 57% (90% CI: 20%,

107%) και 79% (90% CI: 40%, 128%), αντίστοιχα. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης.

Ζιδοβουδίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη C_{max} και την AUC της ζιδοβουδίνης κατά 84% και 74%, αντίστοιχα, λόγω μείωσης της από του στόματος κάθαρσης της ζιδοβουδίνης κατά 45% περίπου. Η ημιπερίοδος ζωής της ζιδοβουδίνης παρατάθηκε επίσης κατά περίπου 128% μετά από συνδυασμένη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ζιδοβουδίνης.

Αζιθρομυκίνη: Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, τριπλά διασταυρούμενη μελέτη σε 18 υγιείς εθελοντές αξιολογήθηκε η επίδραση μιας άπαξ από του στόματος δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg στη φαρμακοκινητική μιας άπαξ από του στόματος δόσης φλουκοναζόλης 800 mg, καθώς και οι επιδράσεις της φλουκοναζόλης στη φαρμακοκινητική της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της φλουκοναζόλης και της αζιθρομυκίνης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Έχουν πραγματοποιηθεί δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg φλουκοναζόλης, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν κατά 40% και 24%, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμάκου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από αρκετές εκατοντάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν συνήθεις δόσεις (<200 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης χορηγούμενες άπαξ ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας ωτών, των γιγαντιαίων πρόσθιων πηγών εμβρυακού κρανίου, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της συνόστωση του βραχιόνιου οστού) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης για τουλάχιστον 3 ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι σαφής.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε υψηλές δόσεις και/ή σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός από τους ασθενείς με βαριές και απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Θηλασμός

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα φθάνοντας σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές του ορού. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχισθεί μετά από μία άπαξ χορήγησης συνήθους δόσης φλουκοναζόλης 200 mg ή λιγότερο. Ο θηλασμός δε συνιστάται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά από υψηλή δόση φλουκοναζόλης.

Γονιμότητα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Diflucan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα ζάλης ή σπασμών (βλέπε παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια που λαμβάνουν Diflucan και θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές εάν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα εμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά (>1/10) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη και εξάνθημα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Diflucan με την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές (>1/10), συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως <1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Υπνηλία, αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Σπασμοί, παραισθησία, ζάλη, διαταραχές της γεύσης	Τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Torsade de pointes (βλέπε παράγραφο 4.4), παράταση διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία	Δυσκοιλιότητα, δυσπενία, μετεωρισμός, ξηροστομία	

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Χολόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4), ίκτερος (βλέπε παράγραφο 4.4), χολερυθρίνη αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Φαρμακευτικό εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4), κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλέπε παράγραφο 4.4), σύνδρομο Stevens-Johnson (βλέπε παράγραφο 4.4), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλέπε παράγραφο 4.4), δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, πυρετός	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ και η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των παιδιατρικών κλινικών μελετών, εξαιρουμένης της ένδειξης της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων, είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Diflucan, ενώ ταυτόχρονα αναφέρθηκαν ψευδαισθήσεις και παρανοϊκή συμπεριφορά.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

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 περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC κατηγοριοποίηση

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζολίου, κωδικός ATC: J02AC01.

Μηχανισμός δράσης

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των αντιμυκητιασικών παραγώγων τριαζολίου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-απομεθυλίωσης της λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες. Η συσσώρευση των 14α-μεθυλικών στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια της εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της φλουκοναζόλης. Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 των μυκήτων από ό,τι για διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P-450 των θηλαστικών.

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 mg έως 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 άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Ευαισθησία *in vitro*

In vitro, η φλουκοναζόλη παρουσιάζει αντιμυκητιασική δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κλινικά συχνών ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. parapsilosis* και *C. tropicalis*). Η *C. glabrata* παρουσιάζει ευρύ φάσμα ευαισθησίας, ενώ η *C. krusei* είναι ανθεκτική στη φλουκοναζόλη.

Η φλουκοναζόλη έχει επίσης *in vitro* δραστηριότητα έναντι του *Cryptococcus neoformans* και του *Cryptococcus gattii*, καθώς και έναντι των ενδημικών ευρωτομυκήτων *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και *Paracoccidioides brasiliensis*.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής

Σε μελέτες σε ζώα, υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των τιμών MIC και της αποτελεσματικότητας έναντι πειραματικών μυκητιάσεων οφειλόμενων σε είδη *Candida*. Σε κλινικές μελέτες, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της AUC και της δόσης της φλουκοναζόλης σε αναλογία περίπου 1:1. Υπάρχει επίσης άμεση, αν και ατελής, σχέση μεταξύ της AUC ή της δόσης και μιας επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της στοματικής καντιντίασης και, σε μικρότερο βαθμό, της καντινταιμίας. Παρομοίως, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες ίασης των λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη με υψηλότερες MIC στη φλουκοναζόλη.

Μηχανισμός(οι) αντοχής

Τα είδη *Candida* έχουν αναπτύξει έναν αριθμό μηχανισμών αντοχής στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζολών. Στελέχη μυκήτων, τα οποία έχουν αναπτύξει έναν ή περισσότερους μηχανισμούς αντοχής, είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) στη φλουκοναζόλη, το οποίο επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα *in vivo* και κλινικά.

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης με είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*, οι οποίες συχνά δεν παρουσιάζουν εγγενή ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (π.χ. *Candida krusei*). Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Όρια ευαισθησίας (σύμφωνα με το EUCAST)

Κατόπιν ανάλυσης των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών (PK/PD) δεδομένων, της ευαισθησίας *in vitro* και της κλινικής ανταπόκρισης, η EUCAST-AFST (Υποεπιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμυκητιασικούς Παράγοντες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες) καθόρισε τα όρια ευαισθησίας για τη φλουκοναζόλη για τα είδη *Candida* (ρητό έγγραφο της EUCAST για τη φλουκοναζόλη (2007), έκδοση 2). Αυτά χωρίστηκαν, αφενός, σε όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος, προσδιορίστηκαν κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών και, αφετέρου, σε όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος για εκείνα τα είδη τα οποία σχετίζονται πιο συχνά με λοιμώξεις στον άνθρωπο. Αυτά τα όρια ευαισθησίας αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Αντιμυκητιασικό	Όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος (S≤/R>)					Όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Φλουκοναζόλη	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Ευαίσθητο, R = Ανθεκτικό

A = Τα όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος έχουν προσδιοριστεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για είδη στα οποία δεν έχουν δοθεί συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας.

-- = Ο έλεγχος ευαισθησίας δεν συνιστάται καθώς το είδος δεν αποτελεί καλό στόχο για θεραπεία με το φάρμακο.

IE = Δεν υπάρχουν ικανοποιητικές αποδείξεις ότι το εν λόγω είδος είναι καλός στόχος για θεραπεία με το φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησής της από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Απορρόφηση

Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλώς μετά από 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 από το στόμα δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες πυκνότητες στο αίμα επί νήστεως ατόμου επιτυγχάνονται μετά από 0,5-1,5 ώρες μετά τη χορήγησή της. Οι πυκνότητες στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η χορήγηση δόσης εφόδου την πρώτη ημέρα, διπλάσιας της συνήθους ημερήσιας δόσης, συντελεί ώστε να επιτυγχάνονται πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες περίπου προς το 90% των σταθεροποιημένων επιπέδων αυτού κατά τη δεύτερη ημέρα χορήγησης.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του ύδατος στον οργανισμό. Η δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρή (11-12%).

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

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα/δερμίδα και στους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά από 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, ενώ η φλουκοναζόλη εξακολουθούσε να είναι μετρήσιμη σε δείγματα νυχιών 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Βιομετατροπή

Η φλουκοναζόλη μεταβολίζεται σε μικρό μόνο βαθμό. Από μία ραδιενεργό δόση, μόνο το 11% απεκκρίνεται σε αλλοιωμένη μορφή στα ούρα. Η φλουκοναζόλη είναι εκλεκτικός αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5). Επίσης, η φλουκοναζόλη είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19.

Απέκκριση

Η ημιπερίοδος αποβολής της φλουκοναζόλης από το πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι οι νεφροί, ενώ 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 αποβολής από το πλάσμα παρέχει τη δυνατότητα για θεραπεία άπαξ δόσεως στην κοιλιακή καντιντίαση και για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και μία φορά την εβδομάδα για τις υπόλοιπες ενδείξεις.

Φαρμακοκινητική στη νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF < 20 ml/min), ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκε από 30 σε 98 ώρες. Επομένως, χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και, σε μικρότερο βαθμό, με περιτοναϊκή κάθαρση. Μετά από εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες, περίπου 50% της φλουκοναζόλης αποβάλλεται από το αίμα.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Φαρμακοκινητικά δεδομένα εκτιμήθηκαν σε 113 παιδιατρικούς ασθενείς σε 5 μελέτες: 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν άπαξ 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 άπαξ χορήγηση βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ύστερα από άπαξ 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 κυήσεως 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 χορηγούνταν 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) τη 13^η ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (μg.h/ml) ήταν 271 (εύρος τιμών 173-385) την 1^η ημέρα, αυξήθηκε, κατά μέσο όρο, σε 490 (εύρος τιμών 292-734) την 7^η ημέρα και μειώθηκε, κατά μέσο όρο, σε 360 (εύρος τιμών 167-566) τη 13^η ημέρα. Ο όγκος κατανομής (ml/kg) ήταν 1183 (εύρος τιμών 1070-1470) την 1^η ημέρα και αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στα 1184, κατά μέσο όρο, (εύρος τιμών 510-2130) την 7^η ημέρα και στα 1328 (εύρος τιμών 1040-1680) τη 13^η ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε υπερήλικες

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 22 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν μία άπαξ δόση 50 mg φλουκοναζόλης από το στόμα. Δέκα από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα διουρητικά. Η C_{max} ήταν 1,54 μg/ml και επιτεύχθηκε 1,3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέση AUC ήταν $76,4 \pm 20,3$ μg·h/mL και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 46,2 ώρες. Αυτές οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων είναι υψηλότερες από ανάλογες τιμές που αναφέρθηκαν για υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές. Η συγχορήγηση διουρητικών δεν μετέβαλλε σημαντικά την AUC ή τη C_{max} . Επιπροσθέτως, η κάθαρση κρεατινίνης (74 ml/min), το ποσοστό του φαρμάκου που ανακτήθηκε αναλλοίωτο στα ούρα (0-24 h, 22%) και οι εκτιμήσεις της νεφρικής κάθαρσης της φλουκοναζόλης (0,124 ml/min/kg) για τους υπερήλικες κυμαινόταν, σε γενικές γραμμές, σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα των εθελοντών νεαρής ηλικίας. Συνεπώς, η μεταβολή της διάθεσης της φλουκοναζόλης στους υπερήλικες φαίνεται πως συνδέεται με χαρακτηριστικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συγκεκριμένη ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Οι επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης επαρκώς μεγαλύτερα από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

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, παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

Τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόματος ημερήσιες δόσεις των 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις των 5, 25 ή 75 mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο έμβρυο σε δόσεις των 5 ή 10 mg/kg, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των ανατομικών παραλλαγών στο έμβρυο (υπεράριθμες πλευρές, διάταση της νεφρικής πυέλου) και καθυστέρηση της οστεοποίησης σε δόσεις των 25 και 50 mg/kg και υψηλότερες δόσεις. Σε δόσεις που κυμαίνονται από 80 mg/kg έως 320 mg/kg, αυξήθηκε η εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους, ενώ οι ανωμαλίες στο έμβρυο περιλάμβαναν κυματοειδείς πλευρές, λυκόστομα και ανώμαλη οστεοποίηση του κρανίου και του προσώπου.

Η έναρξη του τοκετού καθυστέρησε ελαφρώς με από το στόματος δόσεις των 20 mg/kg και παρατηρήθηκαν σε μερικά έγκυα πειραματόζωα δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20 mg/kg και 40 mg/kg ενδοφλεβίως. Οι διαταραχές του τοκετού φάνηκαν από την ελαφρά αύξηση του αριθμού των ζώων που γεννήθηκαν νεκρά και τη μείωση του αριθμού των νεογνών που επιβίωσαν σε αυτά τα δοσολογικά επίπεδα. Οι επιπτώσεις στον τοκετό των αρουραίων είναι σύμφωνες με την ειδική για το συγκεκριμένο είδος πειραματόζωων μείωση των οιστρογόνων που προκαλείται από υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης. Τέτοια ορμονική αλλαγή δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Μονοϋδρική λακτόζη
Άμυλο αραβοσίτου
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο
Λαουρυλοθειικό νάτριο

Σύνθεση του περιβλήματος του καψακίου:

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Κυανό (E131)

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκας βερνίκι, μαύρο οξείδιο του σιδήρου, Ν-βουτυλική αλκοόλη, άνυδρη αλκοόλη, αποσταγμένο νερό, προπυλενογλυκόλη, βιομηχανική μεθυλιωμένη αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, διάλυμα πυκνής αμμωνίας, υδροξείδιο καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καψάκια 150 mg: Διαφανείς συσκευασίες κυψέλης από PVC ή λευκές αδιαφανείς συσκευασίες κυψέλης από PVC/PVDC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {Κράτους Μέλους/ Εθνικού Οργανισμού} [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 50 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 100 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 200 mg σκληρά καψάκια
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg φλουκοναζόλης.
Εκδοχα: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει επίσης 49,70 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg φλουκοναζόλης.
Εκδοχα: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει επίσης 99,41 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg φλουκοναζόλης.
Εκδοχα: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει επίσης 149,12 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg φλουκοναζόλης.
Εκδοχα: κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει επίσης 198,82 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

Το σκληρό καψάκιο ζελατίνης 50 mg έχει λευκό κύριο μέρος και τυρκουάζ-μπλε κάλυμμα και φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “Pfizer” και τον κωδικό “FLU-50”. Το καψάκιο είναι μεγέθους 4.

Το σκληρό καψάκιο ζελατίνης 100 mg έχει λευκό κύριο μέρος και μπλε κάλυμμα και φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “Pfizer” και τον κωδικό “FLU-100”. Το καψάκιο είναι μεγέθους 2.

Το σκληρό καψάκιο ζελατίνης 150 mg έχει τυρκουάζ-μπλε κύριο μέρος και τυρκουάζ-μπλε κάλυμμα και φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “Pfizer” και τον κωδικό “FLU-150”. Το καψάκιο είναι μεγέθους 1.

Το σκληρό καψάκιο ζελατίνης 200 mg έχει λευκό κύριο μέρος και πορφυρό κάλυμμα και φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “Pfizer” και τον κωδικό “FLU-200”. Το καψάκιο είναι μεγέθους 0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diflucan ενδείκνυται στις παρακάτω μυκητιασικές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των:

- Κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κοκκιδιοειδομυκητίασης (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Διθητικής καντιντίασης.

- Καντιντίασης των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένων της στοματοφαρυγγικής και οισοφαγικής καντιντίασης, της καντιντουρίας και της χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιντίασης.
- Χρόνιας ατροφικής στοματικής καντιντίασης (στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχιών), εάν η οδοντική υγιεινή ή η τοπική θεραπεία δεν είναι επαρκείς.
- Κολπικής καντιντίασης, οξείας ή υποτροπιάζουσας, όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Καντιντιασικής βαλανίτιδας όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Δερματομυκητιάσεων που περιλαμβάνουν τη *δερματοφυτία των ποδών*, τη *δερματοφυτία του ψιλού δέρματος*, τη *δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών*, την *ποικιλόχρου πιτυρίαση* και δερματικές λοιμώξεις οφειλόμενες στην *Candida*, όταν ενδείκνυται η συστηματική θεραπεία.
- *Δερματοφυτίες των ονύχων (ονυχομυκητίαση)* όταν άλλοι παράγοντες δεν θεωρούνται κατάλληλοι.

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για την προφύλαξη από:

- Υποτροπή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισής της.
- Υποτροπή στοματοφαρυγγικής ή οισοφαγικής καντιντίασης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής.
- Να μειώσουν την επίπτωση της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίασης (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).
- Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή σε ασθενείς υπό Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Βλαστικών Κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.1)).

Το Diflucan ενδείκνυται σε νεογέννητα βρέφη, βρέφη, νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών:

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων (στοματοφαρυγγική, οισοφαγική), της διηθητικής καντιντίασης, της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και για την προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση 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 ή οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείξουν υποχώρηση της ενεργού μυκητιασικής λοίμωξης. Η ανεπαρκής χρονική διάρκεια της θεραπείας δύναται να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργού λοίμωξης.

Ενδείξεις		Δοσολογία	Διάρκεια της Θεραπείας
Κρυπτοκόκκωση	- Θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.	Δόση εφόδου: 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 200 mg έως 400 mg ημερησίως	Συνήθως είναι τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες. Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 800 mg
	- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.	200 mg ημερησίως	Επ' αόριστον σε ημερήσια δόση των 200 mg
Κοκκιδιοειδομυκητίαση		200 mg έως 400 mg	11 έως 24 μήνες ή και περισσότερο με βάση τον ασθενή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ημερήσια δόση των 800 mg για κάποιες λοιμώξεις και ειδικά για μηνιγγική νόσο.
Διθητική καντιντίαση		Δόση εφόδου: 800 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 400 mg ημερησίως	Γενικά, η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας της καντινταιμίας είναι για 2 εβδομάδες μετά τα πρώτα αρνητικά αποτελέσματα της καλλιέργειας αίματος και της υποχώρησης των σημείων και συμπτωμάτων που οφείλονται στην καντινταιμία.
Θεραπεία της καντιντίας των βλεννογόνων	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες (μέχρι η στοματοφαρυγγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.

	- Οισοφαγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	14 έως 30 ημέρες (μέχρι η οισοφαγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Καντιντουρία	200 mg έως 400 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες. Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Χρόνια ατροφική καντιντίαση	50 mg ημερησίως	14 ημέρες
	- Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση	50 mg έως 100 mg ημερησίως	Έως 28 ημέρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους βάσει τόσο της σοβαρότητας της λοίμωξης ή της υποκείμενης ανοσοκαταστολής και της λοίμωξης
Πρόληψη υποτροπών της καντιντίας των βλεννογόνων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	100 έως 200 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ'άοριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
	- Οισοφαγική καντιντίαση	100 έως 200 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ'άοριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων	- Οξεία κολπική καντιντίαση - Καντιντιασική βαλανίτιδα	150 mg	Άπαξ δόση
	- Θεραπεία και προφύλαξη της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίας (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).	150 mg κάθε τρίτη ημέρα για συνολικά 3 δόσεις (ημέρα 1, 4, and 7) και στη συνέχεια δόση συντήρησης 150 mg μία φορά την εβδομάδα	Δόση συντήρησης: 6 μήνες.

Δερματομυκητιάσεις	- δερματοφυτία των ποδών - δερματοφυτία του ψιλού δέρματος - δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών - λοιμώξεις που οφείλονται σε <i>Candida</i>	150 mg μία φορά την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες, για τη δερματοφυτία των ποδών μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία για έως 6 εβδομάδες
	- ποικιλόχρους πιτυρίαση	300 mg έως 400 mg μία φορά την εβδομάδα	1 έως 3 εβδομάδες
		50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες
	- δερματοφυτία των ονύχων (ονυχομυκητίαση)	150 mg μία φορά την εβδομάδα	Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί (αναπτυχθεί υγιές νύχι). 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, ενώ εξαρτάται και από την ηλικία του ατόμου. Περιστασιακά, μετά την επιτυχή θεραπεία των μακροχρόνιων λοιμώξεων, τα νύχια μπορεί να παραμείνουν δύσμορφα.
Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία		200 mg έως 400 mg	Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει αρκετές ημέρες πριν από την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχιστεί για 7 ημέρες μετά την ανάρρωση από την ουδετεροπενία εφόσον ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξηθεί πάνω από 1000 ανά mm ³ .

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες

Η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε «*Νεφρική Δυσλειτουργία*»)

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε χορήγηση άπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των παιδιών), πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση από 50 mg έως 400 mg, βάσει της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης για την ένδειξη. Μετά αυτή την αρχική δόση εφόδου, η ημερήσια δόση (σύμφωνα με τις ενδείξεις) πρέπει να βασίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Ποσοστό συνιστώμενης δόσης
>50	100%
≤ 50 (ασθενείς που δε βρίσκονται σε αιμοδιύλιση)	50%
Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100% μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης

Οι ασθενείς υπό τακτική αιμοδιύλιση θα πρέπει να λαμβάνουν το 100% της συνιστώμενης δόσης μετά από κάθε αιμοδιύλιση. Τις ημέρες που δεν υπόκεινται σε αιμοδιύλιση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μία μειωμένη δόση σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης τους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

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

Για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλέπε τη δοσολογία στην παράγραφο «*Νεφρική δυσλειτουργία*». Η φαρμακοκινητική της φλουκοναζόλης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό με νεφρική ανεπάρκεια (για «Τελειόμηνα νεογνά» που συχνά εμφανίζουν κυρίως νεφρική ανωριμότητα παρακαλώ βλέπε παρακάτω).

Βρέφη, νήπια και παιδιά (από 28 ημερών έως 11 ετών):

<u>Ένδειξη</u>	<u>Δοσολογία</u>	<u>Συστάσεις</u>
- Καντιντίαση των βλεννογόνων	Αρχική δόση: 6 mg/kg Επόμενη δόση: 3 mg/kg ημερησίως	Η αρχική δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί την πρώτη ημέρα για ταχύτερη επίτευξη σταθεροποιημένων επιπέδων στο αίμα
- Διηθητική καντιντίαση - Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	Δόση: 6 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής	Δόση: 6 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Προφύλαξη από <i>Candida</i> σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Δόση: 3 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από την έκταση και τη διάρκεια της επαγόμενης ουδετεροπενίας (βλέπε δοσολογία ενηλίκων)

Εφηβοι (από 12 έως 17 ετών)

Ανάλογα με το βάρος και την εφηβική ανάπτυξη, ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει την καταλληλότερη δοσολογία (για τους ενήλικες ή τα παιδιά). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι υψηλότερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Μία δόση των 100, 200 και 400 mg στους ενήλικες αντιστοιχεί σε δόση 3, 6 και 12 mg/kg στα παιδιά για την επίτευξη παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για την ένδειξη της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας για άλλες ενδείξεις περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. Εάν η θεραπεία της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων σε εφήβους (από 12 έως 17 ετών) είναι επιτακτική, η δοσολογία θα πρέπει να είναι παρόμοια με τη δοσολογία των ενηλίκων.

Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 27 ημερών)

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη αργά.

Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα για να υποστηρίξουν αυτή τη δοσολογία σε τελειόμηνα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιακή ομάδα	Δοσολογία	Συστάσεις
Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 14 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 72 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 72 ώρες
Τελειόμηνα νεογνά (από 15 έως 27 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 48 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 48 ώρες

Τρόπος χορήγησης

Το Diflucan μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα, είτε με ενδοφλέβια έγχυση, ενώ 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.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε συγγενή σκευάσματα αζολών ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχά του (βλέπε παράγραφο 6.1).

Η ταυτόχρονη χορήγηση τερφεναδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Diflucan σε πολλαπλές δόσεις ανά ημέρα των 400 mg ή υψηλότερες με βάση τα αποτελέσματα μελέτης αλληλεπίδρασης πολλαπλών δόσεων. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 όπως η σισαπρίδη, η αστεμιζόλη, η πιμοζίδη, η κινιδίνη και η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής

Η φλουκοναζόλη έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής σε παιδιά. Έχει δείχθει ότι δεν είναι ανώτερη της γκριζεοφουλβίνης και το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν λιγότερο από 20%. Επομένως το Diflucan δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής.

Κρυπτοκόκκωση

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία της κρυπτοκόκκωσης άλλων περιοχών (π.χ. αναπνευστική και υποδόρια κρυπτοκόκκωση) είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει τις δοσολογικές συστάσεις.

Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία άλλων μορφών ενδημικών μυκητιάσεων, όπως της *παρακοκκιδιοειδομυκητίασης*, της *λεμφοδερματικής σποροτρίχωσης* και της ιστοπλάσμωσης είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει ειδικές συστάσεις.

Νεφρικό σύστημα

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σύστημα ήπατος και χοληφόρων

Το Diflucan έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη φλουκοναζόλη, δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, τη διάρκεια θεραπείας, το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με τη 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 εμφάνισης σοβαρότερης ηπατικής βλάβης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής ηπατικής δράσης (σημαντική εξασθένιση, ανορεξία, επίμονη ναυτία, έμετος και ίκτερος). Η θεραπεία με φλουκοναζόλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί έναν ιατρό.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, έχουν συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και *torsades de pointes* σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί Diflucan. Αυτές οι αναφορές περιελάμβαναν βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου, όπως δομική καρδιακή νόσο, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίοι μπορεί να συνέβαλαν στην έκβαση.

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αλοφαντρίνη

Η αλοφαντρίνη έχει δείχθει ότι παρατείνει το διάστημα QT στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της φλουκοναζόλης με αλοφαντρίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σπάνια, ασθενείς έχουν εμφανίσει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, 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 σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανιστεί εξάνθημα που θεωρείται ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, πρέπει να διακοπεί η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο. Αν ασθενείς με διθητικές/συστηματικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξανθήματα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με φλουκοναζόλη να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Υπερευαισθησία

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κυτόχρωμα P450

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Η φλουκοναζόλη είναι επίσης αναστολέας του CYP2C19. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Diflucan και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με μικρό θεραπευτικό εύρος που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τερφεναδίνη

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως και τερφεναδίνης πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Έκδοχα

Τα καψάκια περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Σισαπρίδη: Έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων *torsades de pointes*, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σισαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης μια φορά την ημέρα και 20 mg σισαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σισαπρίδης στο πλάσμα και παράταση του διαστήματος QTc. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και σισαπρίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη: Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών δευτερογενών στην παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που λάμβαναν αντιμυκητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη. 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. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός φλουκοναζόλης σε δόσεις των 400 mg ή μεγαλύτερες με τερφεναδίνη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως με τερφεναδίνη πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Αστεμιζόλη: Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης με αστεμιζόλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αστεμιζόλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης στο πλάσμα που προκύπτουν μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αστεμιζόλης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πιμοζίδη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με πιμοζίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της πιμοζίδης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και πιμοζίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κινιδίνη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με κινιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της κινιδίνης. Η χρήση της κινιδίνης έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και κινιδίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Αλοφαντρίνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της αλοφαντρίνης, λόγω ανασταλτικής δράσης στο κυτόχρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων οδηγεί στη λήψη προφυλάξεων και σε προσαρμογές της δόσης:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φλουκοναζόλη

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι όταν η από του στόματος φλουκοναζόλη συγχορηγείται με φαγητό, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή σε συνέχεια ολικής ακτινοβολίας του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική διαταραχή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης.

Η επίδραση της φλουκοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου 2C9 του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Επίσης, είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19. Επιπρόσθετα με τις παρατηρηθείσες/τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4 όταν συγχορηγούνται με φλουκοναζόλη. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτών των συνδυασμών, ενώ και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ενζυμική ανασταλτική επίδραση της φλουκοναζόλης διατηρείται για 4-5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη λόγω της μακράς ημιπεριόδου ζωής της (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλφεντανύλη: Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη (400 mg) και ενδοφλέβιας αλφεντανύλης (20 µg/kg) σε υγιείς εθελοντές, η AUC₁₀ της αλφεντανύλης διπλασιάστηκε, πιθανόν μέσω αναστολής του CYP3A4. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της αλφεντανύλης.

Αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη δράση της αμιτριπυλίνης και της νοτριπυλίνης. Η 5-νοτριπυλίνη ή/και η S-αμιτριπυλίνη μπορούν να μετρηθούν κατά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας και μετά από μία εβδομάδα. Η δοσολογία της αμιτριπυλίνης/νοτριπυλίνης πρέπει να προσαρμόζεται, ανκριθεί αναγκαίο.

Αμφοτερικίνη Β: Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και αμφοτερικίνης Β σε μολυσμένα φυσιολογικά και ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: μικρή αθροιστική αντιμυκητιασική δράση σε συστηματική λοίμωξη από *C. albicans*, καμία αλληλεπίδραση σε ενδοκρανιακή λοίμωξη από *Cryptococcus neoformans* και ανταγωνιστική δράση των δύο φαρμάκων σε συστηματική λοίμωξη από *A. fumigatus*. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες είναι άγνωστη.

Αντιπηκτικά: 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 αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης σε

ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης παρατάθηκε έως και μέχρι 2 φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης.

Βενζοδιαζεπίνες (βραχείας δράσης), δηλ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη: Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοναζόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Ταυτόχρονη λήψη 200 mg φλουκοναζόλης και 7,5 mg μιδαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης κατά 3,7 και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως με 0,25 mg τριαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της τριαζολάμης κατά 4,4 και 2,3 φορές, αντίστοιχα. Σε ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη έχουν παρατηρηθεί ενισχυμένες και παρατεταμένες επιδράσεις της τριαζολάμης. Στην περίπτωση που απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μειωθεί η δοσολογία της βενζοδιαζεπίνης, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Καρβαμαζεπίνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της καρβαμαζεπίνης στον ορό κατά 30%. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από καρβαμαζεπίνη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της καρβαμαζεπίνης ανάλογα με τις μετρήσεις της συγκέντρωσης/επιδράσεις.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Ορισμένοι ανταγωνιστές ασβεστίου (νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη και φελοδιπίνη) μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τη συστηματική έκθεση στους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σελεκοξίμπη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης φλουκοναζόλης (200 mg ημερησίως) και σελεκοξίμπης (200 mg), η C_{max} και AUC της σελεκοξίμπης αυξήθηκαν κατά 68% και 134%, αντίστοιχα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της σελεκοξίμπης κατά το ήμισυ όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη.

Κυκλοφωσφαμίδα: Η συνδυασμένη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδα και φλουκοναζόλη αυξάνει τόσο τη χολερυθρίνη ορού όσο και την κρεατινίνη ορού. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη τον κίνδυνο αύξησης της χολερυθρίνης ορού και της κρεατινίνης ορού.

Φαιντανύλη: Αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό δηλητηρίασης με φαιντανύλη λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της φαιντανύλης και της φλουκοναζόλης. Επιπροσθέτως, είχε δειχθεί ότι σε υγιείς εθελοντές η φλουκοναζόλη καθυστέρησε σημαντικά την απέκκριση της φαιντανύλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φαιντανύλης μπορούν να οδηγήσουν σε αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον πιθανό κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της φαιντανύλης.

Αναστολείς της HMG CoA αναγωγής: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγείται με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή από το CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, ενώ θα πρέπει να παρακολουθείται και η κίνηση της κρεατινίνης. Η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση της κίνησης της κρεατινίνης ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης.

Ανοσοκατασταλτικά (δηλαδή κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους)

Κυκλοσπορίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση και την AUC της κυκλοσπορίνης. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με 200mg ημερησίως φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη (2,7

mg/kg/ημέρα), υπήρξε αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης κατά 1,8 φορές. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειώνοντας τη δόση της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη συγκέντρωσή της.

Εβερόλιμους: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του εβερόλιμου στο πλάσμα, μέσω αναστολής του CYP3A4.

Σιρόλιμους: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμου στο πλάσμα προφανώς αναστέλλοντας το μεταβολισμό του μέσω του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμόζοντας τη δόση του σιρόλιμου ανάλογα με τις επιδράσεις/μετρήσεις της συγκέντρωσης.

Τακρόλιμους: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου στον ορό έως 5 φορές λόγω της αναστολής του μεταβολισμού του μέσω του CYP3A4 στο έντερο. Δεν προκλήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές μεταβολές κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του τακρόλιμου. Τα αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Η δόση του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη συγκέντρωσή του.

Λοσαρτάνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της λοσαρτάνης προς το δραστικό της μεταβολίτη (E-31 74) που ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, ο οποίος παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοσαρτάνη. Θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς η πίεση του αίματος.

Μεθαδόνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση μεθαδόνης στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Η C_{max} και η AUC της φλουρβιπροφαίνης αυξήθηκαν κατά 23% και 81%, αντίστοιχα, κατά τη συγχορήγηση με φλουκοναζόλη έναντι της χορήγησης φλουρβιπροφαίνης μόνο. Παρομοίως, η C_{max} και η AUC του φαρμακολογικά ενεργού ισομερούς [S-(+)-ιβουπροφαίνης] αυξήθηκαν κατά 15% και 82%, αντίστοιχα, όταν η φλουκοναζόλη συγχορηγήθηκε με ρακεμικό μίγμα της ιβουπροφαίνης (400 mg) έναντι της χορήγησης ρακεμικού μίγματος της ιβουπροφαίνης μόνο.

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένα, η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα αύξησης της συστηματικής έκθεσης σε άλλα ΜΣΑΦ που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ., ναπροξένη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη). Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας των ΜΣΑΦ, ενώ μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης τους.

Φαινυτοΐνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της φαινυτοΐνης. Η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης και 250 mg ενδοφλέβιας φαινυτοΐνης, προκάλεσε αύξηση της AUC₂₄ και της C_{min} της φαινυτοΐνης κατά 75% και 128% αντίστοιχα. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα φαινυτοΐνης στον ορό προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα της φαινυτοΐνης.

Πρεδνιζόνη: Υπήρξε μία αναφορά περιστατικού όπου ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και έλαβε πρεδνιζόνη παρουσίασε οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διεκόπη μία τριμήνη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Η διακοπή της φλουκοναζόλης προφανώς ενίσχυσε τη δραστηριότητα του CYP3A4, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση του μεταβολισμού της πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.

ΡΙφαμπουτίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριφαμπουτίνης στον ορό οδηγώντας σε αύξηση της AUC της ριφαμπουτίνης έως 80%. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Σε συνδυασμένη θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα συμπτώματα τοξικότητας από ριφαμπουτίνη.

Σακουιναβίρη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει την AUC και την C_{max} της σακουιναβίρης κατά 50% και 55% αντίστοιχα, λόγω της αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού της σακουιναβίρης από το CYP3A4 και της αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η αλληλεπίδραση με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της σακουιναβίρης.

Σουλφονυλουρίες: Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονυλουριών (π.χ., χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη, τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος και κατάλληλη μείωση της δόσης των σουλφονυλουριών.

Θεοφυλλίνη: Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση της φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg επί 14 ημέρες προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης τιμής κάθαρσης της θεοφυλλίνης από το πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων από τη θεοφυλλίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας κατά το χρόνο λήψεως της φλουκοναζόλης, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται αν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας.

Αλκαλοειδή της βίνκα: Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αλκαλοειδών της βίνκα (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) στο πλάσμα και να προκαλέσει νευροτοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να οφείλεται στην ανασταλτική της επίδραση στο CYP3A4.

Βιταμίνη Α: Βάσει μιας αναφοράς περιστατικού σε έναν ασθενή που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ (μία όξινη μορφή της βιταμίνης Α) και φλουκοναζόλη, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ με τη μορφή ψευδοόγκου του εγκεφάλου, ο οποίος εξαφανίστηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίπτωση των συσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

Βορικοναζόλη: Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης (400 mg κάθε 12 ώρες την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 2,5 ημέρες) και από του στόματος φλουκοναζόλης (400 mg την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 24 ώρες για 4 ημέρες) σε 8 υγιείς άρρενες εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της C_{max} και της AUC_t της βορικοναζόλης κατά μέσο όρο 57% (90% CI: 20%, 107%) και 79% (90% CI: 40%, 128%), αντίστοιχα. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης.

Ζιδοβουδίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη C_{max} και την AUC της ζιδοβουδίνης κατά 84% και 74%, αντίστοιχα, λόγω μείωσης της από του στόματος κάθαρσης της ζιδοβουδίνης κατά 45% περίπου. Η ημιπερίοδος ζωής της ζιδοβουδίνης παρατάθηκε επίσης κατά περίπου 128% μετά από συνδυασμένη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ζιδοβουδίνης.

Αζιθρομυκίνη: Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, τριπλά διασταυρούμενη μελέτη σε 18 υγιείς εθελοντές αξιολογήθηκε η επίδραση μιας άπαξ από του στόματος δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg στη φαρμακοκινητική μιας άπαξ από του στόματος δόσης φλουκοναζόλης 800 mg, καθώς και οι επιδράσεις της φλουκοναζόλης στη φαρμακοκινητική της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της φλουκοναζόλης και της αζιθρομυκίνης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Έχουν πραγματοποιηθεί δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg φλουκοναζόλης, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν κατά 40% και 24%, αντίστοιχα. Ως εκ

τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμάκου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από αρκετές εκατοντάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν συνήθεις δόσεις (<200 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης χορηγούμενες άπαξ ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας ωτών, των γιγαντιαίων πρόσθιων πηγών εμβρυακού κρανίου, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της συνόστωση του βραχιόνιου οστού) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης για τουλάχιστον 3 ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι σαφής.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε υψηλές δόσεις και/ή σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός από τους ασθενείς με βαριές και απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Θηλασμός

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα φθάνοντας σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές του ορού. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχισθεί μετά από μία άπαξ χορήγησης συνήθους δόσης φλουκοναζόλης 200 mg ή λιγότερο. Ο θηλασμός δε συνιστάται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά από υψηλή δόση φλουκοναζόλης.

Γονιμότητα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Diflucan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα ζάλης ή σπασμών (βλέπε παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια που λαμβάνουν Diflucan και θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές εάν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα εμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά (>1/10) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη και εξάνθημα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Diflucan με την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές (>1/10), συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως <1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Υπνηλία, αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Σπασμοί, παραισθησία, ζάλη, διαταραχές της γεύσης	Τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Torsade de pointes (βλέπε παράγραφο 4.4), παράταση διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, ξηροστομία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Χολόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4), ίκτερος (βλέπε παράγραφο 4.4), χολερυθρίνη αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Φαρμακευτικό εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4), κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλέπε παράγραφο 4.4), σύνδρομο Stevens-Johnson (βλέπε παράγραφο 4.4), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλέπε παράγραφο 4.4), δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, αλωπεκία
Διαταραχές του		Μυαλγία	

μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, πυρετός	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ και η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των παιδιατρικών κλινικών μελετών, εξαιρουμένης της ένδειξης της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων, είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Diflucan, ενώ ταυτόχρονα αναφέρθηκαν ψευδαισθήσεις και παρανοϊκή συμπεριφορά.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

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 περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC κατηγοριοποίηση

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζολίου, κωδικός ATC: J02AC01.

Μηχανισμός δράσης

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των αντιμυκητιασικών παραγώγων τριαζολίου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-απομεθυλίωσης της λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες. Η συσσώρευση των 14α-μεθυλικών στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια της εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της φλουκοναζόλης. Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 των μυκήτων από ό,τι για διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P-450 των θηλαστικών.

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 mg έως 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 άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Ευαισθησία in vitro

In vitro, η φλουκοναζόλη παρουσιάζει αντιμυκητιασική δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κλινικά συχνών ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. parapsilosis* και *C. tropicalis*). Η *C. glabrata* παρουσιάζει ευρύ φάσμα ευαισθησίας, ενώ η *C. krusei* είναι ανθεκτική στη φλουκοναζόλη.

Η φλουκοναζόλη έχει επίσης in vitro δραστηριότητα έναντι του *Cryptococcus neoformans* και του *Cryptococcus gattii*, καθώς και έναντι των ενδημικών ευρωτομυκήτων *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και *Paracoccidioides brasiliensis*.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής

Σε μελέτες σε ζώα, υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των τιμών MIC και της αποτελεσματικότητας έναντι πειραματικών μυκητιάσεων οφειλόμενων σε είδη *Candida*. Σε κλινικές μελέτες, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της AUC και της δόσης της φλουκοναζόλης σε αναλογία περίπου 1:1. Υπάρχει επίσης άμεση, αν και ατελής, σχέση μεταξύ της AUC ή της δόσης και μιας επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της στοματικής καντιντίασης και, σε μικρότερο βαθμό, της καντινταιμίας. Παρομοίως, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες ίασης των λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη με υψηλότερες MIC στη φλουκοναζόλη.

Μηχανισμός(οι) ανοχής

Τα είδη *Candida* έχουν αναπτύξει έναν αριθμό μηχανισμών ανοχής στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζολών. Στελέχη μυκήτων, τα οποία έχουν αναπτύξει έναν ή περισσότερους μηχανισμούς ανοχής, είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) στη φλουκοναζόλη, το οποίο επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα in vivo και κλινικά.

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης με είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*, οι οποίες συχνά δεν παρουσιάζουν εγγενή ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (π.χ. *Candida krusei*). Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Όρια ευαισθησίας (σύμφωνα με το EUCAST)

Κατόπιν ανάλυσης των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών (PK/PD) δεδομένων, της ευαισθησίας in vitro και της κλινικής ανταπόκρισης, η EUCAST-AFST (Υποεπιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμυκητιασικούς Παράγοντες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες) καθόρισε τα όρια ευαισθησίας για τη φλουκοναζόλη για τα είδη *Candida* (ρητό έγγραφο της EUCAST για τη φλουκοναζόλη (2007), έκδοση 2). Αυτά χωρίστηκαν, αφενός, σε όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος, προσδιορίστηκαν κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών και, αφετέρου, σε όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος για εκείνα τα είδη τα οποία σχετίζονται πιο συχνά με λοιμώξεις στον άνθρωπο. Αυτά τα όρια ευαισθησίας αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Αντιμυκητιασικό	Όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος (S≤/R>)					Όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Φλουκοναζόλη	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Ευαίσθητο, R = Ανθεκτικό

A = Τα όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος έχουν προσδιοριστεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για είδη στα οποία δεν έχουν δοθεί συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας.

-- = Ο έλεγχος ευαισθησίας δεν συνιστάται καθώς το είδος δεν αποτελεί καλό στόχο για θεραπεία με το φάρμακο.

IE = Δεν υπάρχουν ικανοποιητικές αποδείξεις ότι το εν λόγω είδος είναι καλός στόχος για θεραπεία με το φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησής της από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Απορρόφηση

Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλώς μετά από 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 από το στόμα δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες πυκνότητες στο αίμα επί νήστεως ατόμου επιτυγχάνονται μετά από 0,5-1,5 ώρες μετά τη χορήγησή της. Οι πυκνότητες στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η χορήγηση δόσης εφόδου την πρώτη ημέρα, διπλάσιας της συνήθους ημερήσιας δόσης, συντελεί ώστε να επιτυγχάνονται πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες περίπου προς το 90% των σταθεροποιημένων επιπέδων αυτού κατά τη δεύτερη ημέρα χορήγησης.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του ύδατος στον οργανισμό. Η δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρή (11-12%).

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

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα/δερμίδα και στους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά από 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, ενώ η φλουκοναζόλη εξακολουθούσε να είναι μετρήσιμη σε δείγματα νυχιών 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Βιομετατροπή

Η φλουκοναζόλη μεταβολίζεται σε μικρό μόνο βαθμό. Από μία ραδιενεργό δόση, μόνο το 11% απεκκρίνεται σε αλλοιωμένη μορφή στα ούρα. Η φλουκοναζόλη είναι εκλεκτικός αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5). Επίσης, η φλουκοναζόλη είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19.

Απέκκριση

Η ημιπερίοδος αποβολής της φλουκοναζόλης από το πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι οι νεφροί, ενώ 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 αποβολής από το πλάσμα παρέχει τη δυνατότητα για θεραπεία άπαξ δόσεως στην κολπική καντιντίαση και για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και μία φορά την εβδομάδα για τις υπόλοιπες ενδείξεις.

Φαρμακοκινητική στη νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF < 20 ml/min), ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκε από 30 σε 98 ώρες. Επομένως, χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και, σε

μικρότερο βαθμό, με περιτοναϊκή κάθαρση. Μετά από εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες, περίπου 50% της φλουκοναζόλης αποβάλλεται από το αίμα.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Φαρμακοκινητικά δεδομένα εκτιμήθηκαν σε 113 παιδιατρικούς ασθενείς σε 5 μελέτες: 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν άπαξ δόσεις, 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις και μία μελέτη που διεξήχθη σε πρόωρα νεογνά. Τα δεδομένα από μία μελέτη δεν ήταν ερμηνεύσιμα λόγω αλλαγών στη φαρμακοτεχνική μορφή σε κάποιο σημείο στη διάρκεια της μελέτης. Επιπρόσθετα δεδομένα ήταν διαθέσιμα από μία μελέτη παρηγορητικής χρήσης.

Κατόπιν χορηγήσεως 2-8 mg/kg φλουκοναζόλης σε παιδιά ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών, βρέθηκε ότι η AUC ήταν 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 άπαξ χορήγηση βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ύστερα από άπαξ 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 κυήσεως 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 χορηγούνταν 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) τη 13^η ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ήταν 271 (εύρος τιμών 173-385) την 1^η ημέρα, αυξήθηκε, κατά μέσο όρο, σε 490 (εύρος τιμών 292-734) την 7^η ημέρα και μειώθηκε, κατά μέσο όρο, σε 360 (εύρος τιμών 167-566) τη 13^η ημέρα. Ο όγκος κατανομής (ml/kg) ήταν 1183 (εύρος τιμών 1070-1470) την 1^η ημέρα και αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στα 1184, κατά μέσο όρο, (εύρος τιμών 510-2130) την 7^η ημέρα και στα 1328 (εύρος τιμών 1040-1680) τη 13^η ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε υπερήλικες

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 22 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν μία άπαξ δόση 50 mg φλουκοναζόλης από το στόμα. Δέκα από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα διουρητικά. Η C_{max} ήταν 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ και επιτεύχθηκε 1,3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέση AUC ήταν $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 46,2 ώρες. Αυτές οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων είναι υψηλότερες από ανάλογες τιμές που αναφέρθηκαν για υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές. Η συγχορήγηση διουρητικών δεν μετέβαλλε σημαντικά την AUC ή τη C_{max} . Επιπροσθέτως, η κάθαρση κρεατινίνης (74 ml/min), το ποσοστό του φαρμάκου που ανακτήθηκε αναλλοίωτο στα ούρα (0-24 h, 22%) και οι εκτιμήσεις της νεφρικής κάθαρσης της φλουκοναζόλης (0,124 ml/min/kg) για τους υπερήλικες κυμαινόταν, σε γενικές γραμμές, σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα των εθελοντών νεαρής ηλικίας. Συνεπώς, η μεταβολή της διάθεσης της φλουκοναζόλης στους υπερήλικες φαίνεται πως συνδέεται με χαρακτηριστικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συγκεκριμένη ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Οι επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης επαρκώς μεγαλύτερα από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

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, παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

Τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος ημερήσιες δόσεις των 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις των 5, 25 ή 75 mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο έμβρυο σε δόσεις των 5 ή 10 mg/kg, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των ανατομικών παραλλαγών στο έμβρυο (υπεράριθμες πλευρές, διάταση της νεφρικής πυέλου) και καθυστέρηση της οστεοποίησης σε δόσεις των 25 και 50 mg/kg και υψηλότερες δόσεις. Σε δόσεις που κυμαίνονται από 80 mg/kg έως 320 mg/kg, αυξήθηκε η εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους, ενώ οι ανωμαλίες στο έμβρυο περιλάμβαναν κυματοειδείς πλευρές, λυκόστομα και ανώμαλη οστεοποίηση του κρανίου και του προσώπου.

Η έναρξη του τοκετού καθυστέρησε ελαφρώς με από του στόματος δόσεις των 20 mg/kg και παρατηρήθηκαν σε μερικά έγκυα πειραματόζωα δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20 mg/kg και 40 mg/kg ενδοφλεβίως. Οι διαταραχές του τοκετού φάνηκαν από την ελαφρά αύξηση του αριθμού των ζώων που γεννήθηκαν νεκρά και τη μείωση του αριθμού των νεογνών που επιβίωσαν σε αυτά τα δοσολογικά επίπεδα. Οι επιπτώσεις στον τοκετό των αρουραίων είναι σύμφωνες με την ειδική για το συγκεκριμένο είδος πειραματόζωων μείωση των οιστρογόνων που προκαλείται από υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης. Τέτοια ορμονική αλλαγή δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιεχόμενο καψακίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Σύνθεση του περιβλήματος του καψακίου:

Καψάκια 50 mg

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κυανό (E131)

Καψάκια 100 mg

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Ερυθροσίνη (E127)

Κυανό (E131)

Καψάκια 150 mg

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κυανό (E131)

Καψάκια 200 mg

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Ερυθροσίνη (E127)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκας βερνίκι, μαύρο οξείδιο του σιδήρου, Ν-βουτυλική αλκοόλη, άνυδρη αλκοόλη, αποσταγμένο νερό, προπυλενογλυκόλη, βιομηχανική μεθυλιωμένη αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, διάλυμα πυκνής αμμωνίας, υδροξείδιο καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καψάκια 50 mg και 150 mg: Διαφανείς συσκευασίες κυψέλης από PVC ή λευκές αδιαφανείς συσκευασίες κυψέλης από PVC/PVDC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος.

Καψάκια 100 mg και 200 mg: Διαφανείς συσκευασίες κυψέλης από PVC ή λευκές αδιαφανείς συσκευασίες κυψέλης από PVC με φύλλο αλουμινίου στο πίσω μέρος.

Κάθε συσκευασία περιέχει: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ή 500 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {Κράτους Μέλους/Αρχών} [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg φλουκοναζόλης.

Έκδοχα: Κάθε 1 ml περιέχει επίσης 0,1334 γραμμάρια σακχαρόζης και 0,9635 γραμμάρια γλυκερόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με μεγαλύτερο ιξώδες από αυτό του νερού.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diflucan ενδείκνυται στις παρακάτω μυκητιασικές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των:

- Κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κοκκιδιοειδομυκητίασης (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Διηθητικής καντιντίασης.
- Καντιντίασης των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένων της στοματοφαρυγγικής και οισοφαγικής καντιντίασης, της καντιντουρίας και της χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιντίασης.
- Χρόνιας ατροφικής στοματικής καντιντίασης (στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχιών), εάν η οδοντική υγιεινή ή η τοπική θεραπεία δεν είναι επαρκείς.
- Κολπικής καντιντίασης, οξείας ή υποτροπιάζουσας, όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Καντιντιασικής βαλανίτιδας όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Δερματομυκητιάσεων που περιλαμβάνουν τη *δερματοφυτία των ποδών*, τη *δερματοφυτία του ψιλού δέρματος*, τη *δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών*, την *ποικιλόχρου πιτυρίαση* και δερματικές λοιμώξεις οφειλόμενες στην *Candida*, όταν ενδείκνυται η συστηματική θεραπεία.
- *Δερματοφυτίας των ονύχων (ονυχομυκητίαση)* όταν άλλοι παράγοντες δεν θεωρούνται κατάλληλοι.

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για την προφύλαξη από:

- Υποτροπή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισής της.
- Υποτροπή στοματοφαρυγγικής ή οισοφαγικής καντιντίασης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής.
- Να μειώσουν την επίπτωση της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίασης (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).
- Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή σε ασθενείς υπό Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Βλαστικών Κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.1)).

Το Diflucan ενδείκνυται σε νεογέννητα βρέφη, βρέφη, νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών:

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλενογόννων (στοματοφαρυγγική, οισοφαγική), της διηθητικής καντιντίασης, της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και για την προφύλαξη από καντινιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει πριν τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, ωστόσο, αμέσως μετά τη λήψη των ανωτέρω αποτελεσμάτων, η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση 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 ή οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείξουν υποχώρηση της ενεργού μυκητιασικής λοίμωξης. Η ανεπαρκής χρονική διάρκεια της θεραπείας δύναται να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργού λοίμωξης.

Ενήλικες:

<u>Ενδείξεις</u>		<u>Δοσολογία</u>	<u>Διάρκεια της θεραπείας</u>
Κρυπτοκόκκωση	- Θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.	Δόση εφόδου: 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 200 mg έως 400 mg ημερησίως	Συνήθως είναι τουλάχιστον 68 εβδομάδες. Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 800 mg
	- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.	200 mg ημερησίως	Επ' αόριστον σε ημερήσια δόση των 200 mg
Κοκκidioειδομυκητίαση		200 mg έως 400 mg	11 έως 24 μήνες ή και περισσότερο με βάση τον ασθενή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ημερήσια δόση των 800 mg για κάποιες λοιμώξεις και ειδικά για μηνιγγική νόσο.

Διηθητική καντιντίαση		Δόση εφόδου: 800 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 400 mg ημερησίως	Γενικά, η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας της καντινταιμίας είναι για 2 εβδομάδες μετά τα πρώτα αρνητικά αποτελέσματα της καλλιέργειας αίματος και της υποχώρησης των σημείων και συμπτωμάτων που οφείλονται στην καντινταιμία.
Θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες (μέχρι η στοματοφαρυγγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Οισοφαγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	14 έως 30 ημέρες (μέχρι η οισοφαγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς οποιών η, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Καντιντουρία	200 mg έως 400 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες. Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Χρόνια ατροφική καντιντίαση	50 mg ημερησίως	14 ημέρες
	- Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση	50 mg έως 100 mg ημερησίως	Έως 28 ημέρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους βάσει τόσο της σοβαρότητας της λοίμωξης ή της υφιστάμενης ανοσοκαταστολής και λοίμωξης

Πρόληψη υποτροπών καντιντίασης των βλεννογόνων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	100 έως 200 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ'αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
	- Οισοφαγική καντιντίαση	100 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ'αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων	- Οξεία κολπική καντιντίαση - Καντιντιασική βαλανίτιδα	150 mg	Άπαξ δόση
	- Θεραπεία και προφύλαξη της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίασης (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).	150 mg κάθε τρίτη ημέρα για συνολικά 3 δόσεις (ημέρα 1, 4, and 7) και στη συνέχεια δόση συντήρησης 150 mg μία φορά την εβδομάδα	Δόση συντήρησης: 6 μήνες.
Δερματομυκητιάσεις	- <i>δερματοφυτία των ποδών</i> - <i>δερματοφυτία του ψιλού δέρματος</i> - <i>δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών</i> - <i>λοιμώξεις που οφείλονται σε Candida</i>	150 mg μία φορά την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες, για τη <i>δερματοφυτία των ποδών</i> μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία για έως 6 εβδομάδες
	- <i>ποικιλόχρους πιτυρίαση</i>	300 mg έως 400 mg μία φορά την εβδομάδα	1 έως 3 εβδομάδες
		50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες
	- <i>δερματοφυτία των ονύχων (ονυχομυκητίαση)</i>	150 mg μία φορά την εβδομάδα	Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί (αναπτυχθεί υγιές νύχι). 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, ενώ εξαρτάται και από την ηλικία του ατόμου. Περιστασιακά, μετά την επιτυχή θεραπεία των μακροχρόνιων λοιμώξεων, τα νύχια μπορεί να παραμείνουν δύσμορφα.

Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία		200 mg έως 400 mg	Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει αρκετές ημέρες πριν από την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχιστεί για 7 ημέρες μετά την ανάρρωση από την ουδετεροπενία εφόσον ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξηθεί πάνω από 1000 ανά mm ³ .
---	--	-------------------	--

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες

Η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε «*Νεφρική Δυσλειτουργία*»).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε χορήγηση άπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των παιδιών), πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση από 50 mg έως 400 mg, βάσει της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης για την ένδειξη. Μετά αυτή την αρχική δόση εφόδου, η ημερήσια δόση (σύμφωνα με τις ενδείξεις) πρέπει να βασίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Ποσοστό συνιστώμενης δόσης
>50	100%
≤ 50 (ασθενείς που δε βρίσκονται σε αιμοδιύλιση)	50%
Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100% μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης

Οι ασθενείς υπό τακτική αιμοδιύλιση θα πρέπει να λαμβάνουν το 100% της συνιστώμενης δόσης μετά από κάθε αιμοδιύλιση. Τις ημέρες που δεν υπόκεινται σε αιμοδιύλιση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μία μειωμένη δόση σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης τους

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

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

Για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλέπε τη δοσολογία στην παράγραφο «*Νεφρική δυσλειτουργία*». Η φαρμακοκινητική της φλουκοναζόλης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό με νεφρική ανεπάρκεια (για «Τελειόμηνα νεογνά» που συχνά εμφανίζουν κυρίως νεφρική ανωριμότητα παρακαλώ βλέπε παρακάτω).

Βρέφη, νήπια και παιδιά (από 28 ημερών έως 11 ετών):

Ένδειξη	Δοσολογία	Συστάσεις
- Καντιντίαση των βλεννογόνων	Αρχική δόση: 6 mg/kg Επόμενη δόση: 3 mg/kg ημερησίως	Η αρχική δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί την πρώτη ημέρα για ταχύτερη επίτευξη σταθεροποιημένων επιπέδων στο αίμα
- Διηθητική καντιντίαση - Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	Δόση: 6 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής	Δόση: 6 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Προφύλαξη από <i>Candida</i> σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Δόση: 3 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από την έκταση και τη διάρκεια της επαγόμενης ουδετεροπενίας (βλέπε δοσολογία ενηλίκων)

Εφηβοι (από 12 έως 17 ετών)

Ανάλογα με το βάρος και την εφηβική ανάπτυξη, ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει την καταλληλότερη δοσολογία (για τους ενήλικες ή τα παιδιά). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι υψηλότερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Μία δόση των 100, 200 και 400 mg στους ενήλικες αντιστοιχεί σε δόση 3, 6 και 12 mg/kg στα παιδιά για την επίτευξη παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για την ένδειξη της καντιντίας των γεννητικών οργάνων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας για άλλες παιδιατρικές ενδείξεις περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. Εάν η θεραπεία της καντιντίας των γεννητικών οργάνων σε εφήβους (από 12 έως 17 ετών) είναι επιτακτική, η δοσολογία θα πρέπει να είναι παρόμοια με τη δοσολογία των ενηλίκων.

Τελειόμνηνα νεογνά (0 έως 27 ημερών)

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη αργά.

Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα για να υποστηρίξουν αυτή τη δοσολογία σε τελειόμνηνα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιακή ομάδα	Δοσολογία	Συστάσεις
Τελειόμνηνα νεογνά (0 έως 14 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 72 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 72 ώρες
Τελειόμνηνα νεογνά (από 15 έως 27 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 48 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 48 ώρες

Τρόπος χορήγησης

Το Diflucan μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα, είτε με ενδοφλέβια έγχυση, ενώ η οδός χορήγησης εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης από ενδοφλέβια στην από του στόματος ή αντίθετα, δεν υπάρχει ανάγκη για αλλαγή της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου.

Το Diflucan μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε συγγενή σκευάσματα αζολών ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοκά του (βλέπε παράγραφο 6.1).

Η ταυτόχρονη χορήγηση τερφεναδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Diflucan σε πολλαπλές δόσεις ανά ημέρα των 400 mg ή υψηλότερες με βάση τα αποτελέσματα μελέτης αλληλεπίδρασης πολλαπλών δόσεων. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 όπως η σισαπρίδη, η αστεμιζόλη, η πιμοζίδη, η κινιδίνη και η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής

Η φλουκοναζόλη έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής σε παιδιά. Έχειδειχθεί ότι δεν είναι ανώτερη της γκριζεοφουλβίνης και το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν λιγότερο από 20%. Επομένως το Diflucan δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής.

Κρυπτοκόκκωση

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία της κρυπτοκόκκωσης άλλων περιοχών (π.χ. αναπνευστική και υποδόρια κρυπτοκόκκωση) είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει τις δοσολογικές συστάσεις.

Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία άλλων μορφών ενδημικών μυκητιάσεων, όπως της παρακοκκιδιοειδομυκητίασης, της λεμφοδερματικής σποροτρίχωσης και της ιστοπλάσμωσης είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει ειδικές συστάσεις.

Νεφρικό σύστημα

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σύστημα ήπατος και χοληφόρων

Το Diflucan έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη φλουκοναζόλη, δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, τη διάρκεια θεραπείας, το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με τη 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 εμφάνισης σοβαρότερης ηπατικής βλάβης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής ηπατικής δράσης (σημαντική εξασθένιση, ανορεξία, επίμονη ναυτία, έμετος και ίκτερος). Η θεραπεία με φλουκοναζόλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί έναν ιατρό.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, έχουν συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και *torsades de pointes* σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί Diflucan. Αυτές οι αναφορές περιελάμβαναν βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου, όπως δομική καρδιακή νόσο, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίοι μπορεί να συνέβαλαν στην έκβαση.

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και

τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αλοφαντρίνη

Η αλοφαντρίνη έχει δείχθει ότι παρατείνει το διάστημα QT στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της φλουκοναζόλης με αλοφαντρίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σπάνια, ασθενείς έχουν εμφανίσει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, 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 σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανιστεί εξάνθημα που θεωρείται ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, πρέπει να διακοπεί η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο. Αν ασθενείς με διηθητικές/συστηματικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξανθήματα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με φλουκοναζόλη να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Υπερευαισθησία

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κυτόχρωμα P450

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Η φλουκοναζόλη είναι επίσης αναστολέας του CYP2C19. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Diflucan και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με μικρό θεραπευτικό εύρος που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τερφεναδίνη

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως και τερφεναδίνης πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εκδοχα

Το Diflucan πόσιμο διάλυμα περιέχει γλυκερόλη. Η γλυκερόλη μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, στομαχικές διαταραχές και διάρροια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το Diflucan πόσιμο διάλυμα περιέχει σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης και ανεπάρκειας σουκράσης (σακχαράσης)-ισομαλτάσης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Σισαπρίδη: Έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων *torsades de pointes*, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σισαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης μια φορά την ημέρα και 20 mg σισαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σισαπρίδης στο πλάσμα και παράταση του διαστήματος QTc. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και σισαπρίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη: Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών δευτερογενών στην παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που λάμβαναν αντιμυκητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη. 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. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός φλουκοναζόλης σε δόσεις των 400 mg ή μεγαλύτερες με τερφεναδίνη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως με τερφεναδίνη πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Αστεμιζόλη: Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης με αστεμιζόλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αστεμιζόλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης στο πλάσμα που προκύπτουν μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αστεμιζόλης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πιμοζίδη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με πιμοζίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της πιμοζίδης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και πιμοζίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κινιδίνη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με κινιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της κινιδίνης. Η χρήση της κινιδίνης έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και κινιδίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Αλοφαντρίνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της αλοφαντρίνης, λόγω ανασταλτικής δράσης στο κυτόχρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων οδηγεί στη λήψη προφυλάξεων και σε προσαρμογές της δόσης:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φλουκοναζόλη

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι όταν η από του στόματος φλουκοναζόλη συγχορηγείται με φαγητό, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή σε συνέχεια ολικής ακτινοβολίας του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική διαταραχή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης.

Η επίδραση της φλουκοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου 2C9 του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Επίσης, είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19. Επιπρόσθετα με τις παρατηρηθείσες/τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4 όταν συγχορηγούνται με φλουκοναζόλη. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτών των συνδυασμών, ενώ και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ενζυμική ανασταλτική

επίδραση της φλουκοναζόλης διατηρείται για 4-5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη λόγω της μακράς ημιπεριόδου ζωής της (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλφεντανύλη: Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη (400 mg) και ενδοφλέβιας αλφεντανύλης (20 µg/kg) σε υγιείς εθελοντές, η AUC₁₀ της αλφεντανύλης διπλασιάστηκε, πιθανόν μέσω αναστολής του CYP3A4. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της αλφεντανύλης.

Αμιτριπτυλίνη, νοτριπτυλίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη δράση της αμιτριπτυλίνης και της νοτριπτυλίνης. Η 5-νοτριπτυλίνη ή/και η S-αμιτριπτυλίνη μπορούν να μετρηθούν κατά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας και μετά από μία εβδομάδα. Η δοσολογία της αμιτριπτυλίνης/νοτριπτυλίνης πρέπει να προσαρμόζεται, ανκριθεί αναγκαίο.

Αμφοτερικίνη Β: Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και αμφοτερικίνης Β σε μολυσμένα φυσιολογικά και ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: μικρή αθροιστική αντιμυκητιασική δράση σε συστηματική λοίμωξη από *C. albicans*, καμία αλληλεπίδραση σε ενδοκρανιακή λοίμωξη από *Cryptococcus neoformans* και ανταγωνιστική δράση των δύο φαρμάκων σε συστηματική λοίμωξη από *A. fumigatus*. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες είναι άγνωστη.

Αντιπηκτικά: 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, αιματοουρία και μέλαινα) σε συσχέτιση με αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης παρατάθηκε έως και μέχρι 2 φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης.

Βενζοδιαζεπίνες (βραχείας δράσης), δηλ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη: Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοναζόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Ταυτόχρονη λήψη 200 mg φλουκοναζόλης και 7,5 mg μιδαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης κατά 3,7 και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως με 0,25 mg τριαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της τριαζολάμης κατά 4,4 και 2,3 φορές, αντίστοιχα. Σε ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη έχουν παρατηρηθεί ενισχυμένες και παρατεταμένες επιδράσεις της τριαζολάμης. Στην περίπτωση που απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μειωθεί η δοσολογία της βενζοδιαζεπίνης, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Καρβαμαζεπίνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της καρβαμαζεπίνης στον ορό κατά 30%. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από καρβαμαζεπίνη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της καρβαμαζεπίνης ανάλογα με τις μετρήσεις της συγκέντρωσης/επιδράσεις.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Ορισμένοι ανταγωνιστές ασβεστίου (νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη και φελοδιπίνη) μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τη συστηματική έκθεση στους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σελεκοξίμπη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης φλουκοναζόλης (200 mg ημερησίως) και σελεκοξίμπης (200 mg), η C_{max} και AUC της σελεκοξίμπης αυξήθηκαν κατά 68% και 134%, αντίστοιχα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της σελεκοξίμπης κατά το ήμισυ όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη.

Κυκλοφωσφαμίδη: Η συνδυασμένη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και φλουκοναζόλη αυξάνει τόσο τη χολερυθρίνη ορού όσο και την κρεατινίνη ορού. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη τον κίνδυνο αύξησης της χολερυθρίνης ορού και της κρεατινίνης ορού.

Φαιντανύλη: Αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό δηλητηρίασης με φαιντανύλη λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της φαιντανύλης και της φλουκοναζόλης. Επιπροσθέτως, είχε δειχθεί ότι σε υγιείς εθελοντές η φλουκοναζόλη καθυστέρησε σημαντικά την απέκκριση της φαιντανύλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φαιντανύλης μπορούν να οδηγήσουν σε αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον πιθανό κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της φαιντανύλης.

Αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγείται με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή από το CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, ενώ θα πρέπει να παρακολουθείται και η κινάση της κρεατινίνης. Η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση της κινάσης της κρεατινίνης ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης.

Ανοσοκατασταλτικά (δηλαδή κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους)

Κυκλοσπορίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση και την AUC της κυκλοσπορίνης. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με 200mg ημερησίως φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη (2,7 mg/kg/ημέρα), υπήρξε αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης κατά 1,8 φορές. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειώνοντας τη δόση της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη συγκέντρωσή της.

Εβερόλιμους: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του εβερόλιμου στο πλάσμα, μέσω αναστολής του CYP3A4.

Σιρόλιμους: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμου στο πλάσμα προφανώς αναστέλλοντας το μεταβολισμό του μέσω του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμόζοντας τη δόση του σιρόλιμου ανάλογα με τις επιδράσεις/μετρήσεις της συγκέντρωσης.

Τακρόλιμους: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου στον ορό έως 5 φορές λόγω της αναστολής του μεταβολισμού του μέσω του CYP3A4 στο έντερο. Δεν προκλήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές μεταβολές κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του τακρόλιμου. Τα αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Η δόση του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη συγκέντρωσή του.

Λοσαρτάνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της λοσαρτάνης προς το δραστικό της μεταβολίτη (E-31 74) που ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, ο οποίος παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοσαρτάνη. Θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς η πίεση του αίματος.

Μεθαδόνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση μεθαδόνης στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Η C_{max} και η AUC της φλουρβιπροφαίνης αυξήθηκαν κατά 23% και 81%, αντίστοιχα, κατά τη συγχωρήγηση με φλουκοναζόλη έναντι της χορήγησης φλουρβιπροφαίνης μόνο. Παρομοίως, η C_{max} και η AUC του φαρμακολογικά ενεργού ισομερούς [S-(+)-ιβουπροφαίνη] αυξήθηκαν κατά 15% και 82%, αντίστοιχα, όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγήθηκε με ρακεμικό μίγμα της ιβουπροφαίνης (400 mg) έναντι της χορήγησης ρακεμικού μίγματος της ιβουπροφαίνης μόνο.

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένα, η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα αύξησης της συστηματικής έκθεσης σε άλλα ΜΣΑΦ που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ., ναπροξένη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη). Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας των ΜΣΑΦ, ενώ μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης τους.

Φαινυτοΐνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της φαινυτοΐνης. Η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης και 250 mg ενδοφλέβιας φαινυτοΐνης, προκάλεσε αύξηση της AUC₂₄ και της C_{min} της φαινυτοΐνης κατά 75% και 128% αντίστοιχα. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα φαινυτοΐνης στον ορό προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα της φαινυτοΐνης.

Πρεδνιζόνη: Υπήρξε μία αναφορά περιστατικού όπου ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και έλαβε πρεδνιζόνη παρουσίασε οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διεκόπη μία τριήμενη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Η διακοπή της φλουκοναζόλης προφανώς ενίσχυσε τη δραστηριότητα του CYP3A4, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση του μεταβολισμού της πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.

Ριφαμπουτίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριφαμπουτίνης στον ορό οδηγώντας σε αύξηση της AUC της ριφαμπουτίνης έως 80%. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Σε συνδυασμένη θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα συμπτώματα τοξικότητας από ριφαμπουτίνη.

Σακουιναβίρη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει την AUC και την C_{max} της σακουιναβίρης κατά 50% και 55% αντίστοιχα, λόγω της αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού της σακουιναβίρης από το CYP3A4 και της αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η αλληλεπίδραση με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της σακουιναβίρης.

Σουλφονυλουρίες: Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονυλουριών (π.χ., χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη, τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος και κατάλληλη μείωση της δόσης των σουλφονυλουριών.

Θεοφυλλίνη: Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση της φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg επί 14 ημέρες προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης τιμής κάθαρσης της θεοφυλλίνης από το πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων από τη θεοφυλλίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας κατά το χρόνο λήψεως της φλουκοναζόλης, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται αν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας.

Αλκαλοειδή της βίνκα: Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αλκαλοειδών της βίνκα (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) στο πλάσμα και να προκαλέσει νευροτοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να οφείλεται στην ανασταλτική της επίδραση στο CYP3A4.

Βιταμίνη Α: Βάσει μιας αναφοράς περιστατικού σε έναν ασθενή που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ (μία όξινη μορφή της βιταμίνης Α) και φλουκοναζόλη, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ με τη μορφή ψευδοόγκου του εγκεφάλου, ο οποίος εξαφανίστηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίπτωση των συσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

Βορικοναζόλη: Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης (400 mg κάθε 12 ώρες την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 2,5 ημέρες) και από του στόματος φλουκοναζόλης (400 mg την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 24 ώρες για 4 ημέρες) σε 8 υγιείς άρρενες εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της C_{max} και της AUC_t της βορικοναζόλης κατά μέσο όρο 57% (90% CI: 20%,

107%) και 79% (90% CI: 40%, 128%), αντίστοιχα. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης.

Ζιδοβουδίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη C_{max} και την AUC της ζιδοβουδίνης κατά 84% και 74%, αντίστοιχα, λόγω μείωσης της από του στόματος κάθαρσης της ζιδοβουδίνης κατά 45% περίπου. Η ημιπερίοδος ζωής της ζιδοβουδίνης παρατάθηκε επίσης κατά περίπου 128% μετά από συνδυασμένη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ζιδοβουδίνης.

Αζιθρομυκίνη: Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, τριπλά διασταυρούμενη μελέτη σε 18 υγιείς εθελοντές αξιολογήθηκε η επίδραση μιας άπαξ από του στόματος δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg στη φαρμακοκινητική μιας άπαξ από του στόματος δόσης φλουκοναζόλης 800 mg, καθώς και οι επιδράσεις της φλουκοναζόλης στη φαρμακοκινητική της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της φλουκοναζόλης και της αζιθρομυκίνης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Έχουν πραγματοποιηθεί δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg φλουκοναζόλης, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν κατά 40% και 24%, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμάκου.

4.7 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από αρκετές εκατοντάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν συνήθεις δόσεις (<200 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης χορηγούμενες άπαξ ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας ωτών, των γιγαντιαίων πρόσθιων πηγών εμβρυακού κρανίου, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της συνόστωση του βραχιόνιου οστού) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης για τουλάχιστον 3 ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι σαφής.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε υψηλές δόσεις και/ή σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός από τους ασθενείς με βαριές και απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Θηλασμός

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα φθάνοντας σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές του ορού. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχισθεί μετά από μία άπαξ χορήγησης συνήθους δόσης φλουκοναζόλης 200 mg ή λιγότερο. Ο θηλασμός δε συνιστάται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά από υψηλή δόση φλουκοναζόλης.

Γονιμότητα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Diflucan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα ζάλης ή σπασμών (βλέπε παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια που λαμβάνουν Diflucan και θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές εάν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα εμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά (>1/10) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη και εξάνθημα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Diflucan με την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές (>1/10), συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως <1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Υπνηλία, αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Σπασμοί, παραισθησία, ζάλη, διαταραχές της γεύσης	Τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Torsade de pointes (βλέπε παράγραφο 4.4), παράταση διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία	Δυσκοιλιότητα, δυσπενία, μετεωρισμός, ξηροστομία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), ασπαρτική	Χολόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4), ίκτερος (βλέπε παράγραφο 4.4), χολερυθρίνη	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλέπε παράγραφο 4.4),

	αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Φαρμακευτικό εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4), κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλέπε παράγραφο 4.4), σύνδρομο Stevens-Johnson (βλέπε παράγραφο 4.4), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλέπε παράγραφο 4.4), δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, πυρετός	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ και η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των παιδιατρικών κλινικών μελετών, εξαιρουμένης της ένδειξης της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων, είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Diflucan, ενώ ταυτόχρονα αναφέρθηκαν ψευδαισθήσεις και παρανοϊκή συμπεριφορά.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

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 περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC κατηγοριοποίηση

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζολίου, κωδικός ATC: J02AC01.

Μηχανισμός δράσης

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των αντιμυκητιασικών παραγώγων τριαζολίου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-απομεθυλίωσης της λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες. Η συσσωρευση των 14α-μεθυλικών στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια της εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της φλουκοναζόλης. Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 των μυκήτων από ό,τι για διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P-450 των θηλαστικών.

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 mg έως 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 αντιτυρίνη υποδεικνύουν ότι άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Ευαισθησία in vitro

In vitro, η φλουκοναζόλη παρουσιάζει αντιμυκητιασική δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κλινικά συχνών ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. parapsilosis* και *C. tropicalis*). Η *C. glabrata* παρουσιάζει ευρύ φάσμα ευαισθησίας, ενώ η *C. krusei* είναι ανθεκτική στη φλουκοναζόλη.

Η φλουκοναζόλη έχει επίσης in vitro δραστηριότητα έναντι του *Cryptococcus neoformans* και του *Cryptococcus gattii*, καθώς και έναντι των ενδημικών ευρωτομυκήτων *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και *Paracoccidioides brasiliensis*.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής

Σε μελέτες σε ζώα, υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των τιμών MIC και της αποτελεσματικότητας έναντι πειραματικών μυκητιάσεων οφειλόμενων σε είδη *Candida*. Σε κλινικές μελέτες, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της AUC και της δόσης της φλουκοναζόλης σε αναλογία περίπου 1:1. Υπάρχει επίσης άμεση, αν και ατελής, σχέση μεταξύ της AUC ή της δόσης και μιας επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της στοματικής καντιντίασης και, σε μικρότερο βαθμό, της καντινταιμίας. Παρομοίως, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες ίασης των λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη με υψηλότερες MIC στη φλουκοναζόλη.

Μηχανισμός(οι) αντοχής

Τα είδη *Candida* έχουν αναπτύξει έναν αριθμό μηχανισμών αντοχής στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζολών. Στελέχη μυκήτων, τα οποία έχουν αναπτύξει έναν ή περισσότερους μηχανισμούς αντοχής, είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) στη φλουκοναζόλη, το οποίο επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα in vivo και κλινικά.

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης με είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*, οι οποίες συχνά δεν παρουσιάζουν εγγενή ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (π.χ. *Candida krusei*). Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Όρια ευαισθησίας (σύμφωνα με το EUCAST)

Κατόπιν ανάλυσης των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών (PK/PD) δεδομένων, της ευαισθησίας in vitro και της κλινικής ανταπόκρισης, η EUCAST-AFST (Υποεπιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμυκητιασικούς Παράγοντες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες) καθόρισε τα όρια ευαισθησίας για τη φλουκοναζόλη για τα είδη *Candida* (ρητό έγγραφο της EUCAST για τη φλουκοναζόλη (2007), έκδοση 2). Αυτά χωρίστηκαν, αφενός, σε όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος, προσδιορίστηκαν κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών και, αφετέρου, σε όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος για εκείνα τα είδη τα οποία

σχετίζονται πιο συχνά με λοιμώξεις στον άνθρωπο. Αυτά τα όρια ευαισθησίας αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Αντιμυκητιασικό	Όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος (S≤/R>)					Όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Φλουконаζόλη	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Ευαίσθητο, R = Ανθεκτικό

A = Τα όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος έχουν προσδιοριστεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για είδη στα οποία δεν έχουν δοθεί συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας.

-- = Ο έλεγχος ευαισθησίας δεν συνιστάται καθώς το είδος δεν αποτελεί καλό στόχο για θεραπεία με το φάρμακο.

IE = Δεν υπάρχουν ικανοποιητικές αποδείξεις ότι το εν λόγω είδος είναι καλός στόχος για θεραπεία με το φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουконаζόλης είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησής της από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Απορρόφηση

Η φλουконаζόλη απορροφάται καλώς μετά από 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 φλουконаζόλης από το στόμα δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες πυκνότητες στο αίμα επί νήστεως ατόμου επιτυγχάνονται μετά από 0,5-1,5 ώρες μετά τη χορήγησή της. Οι πυκνότητες στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης φλουконаζόλης άπαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η χορήγηση δόσης εφόδου την πρώτη ημέρα, διπλάσιας της συνήθους ημερήσιας δόσης, συντελεί ώστε να επιτυγχάνονται πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες περίπου προς το 90% των σταθεροποιημένων επιπέδων αυτού κατά τη δεύτερη ημέρα χορήγησης.

Κατανομή

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

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουконаζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα/δερμίδα και στους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Η φλουконаζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουконаζόλης μετά από 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 φλουконаζόλης 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, ενώ η φλουκοναζόλη εξακολουθούσε να είναι μετρήσιμη σε δείγματα νυχιών 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Βιομετατροπή

Η φλουκοναζόλη μεταβολίζεται σε μικρό μόνο βαθμό. Από μία ραδιενεργό δόση, μόνο το 11% απεκκρίνεται σε αλλοιωμένη μορφή στα ούρα. Η φλουκοναζόλη είναι εκλεκτικός αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5). Επίσης, η φλουκοναζόλη είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19.

Απέκκριση

Η ημιπερίοδος αποβολής της φλουκοναζόλης από το πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι οι νεφροί, ενώ 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 αποβολής από το πλάσμα παρέχει τη δυνατότητα για θεραπείά άπαξ δόσεως στην κολπική καντιντίαση και για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και μία φορά την εβδομάδα για τις υπόλοιπες ενδείξεις.

Φαρμακοκινητική στη νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF < 20 ml/min), ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκε από 30 σε 98 ώρες. Επομένως, χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και, σε μικρότερο βαθμό, με περιτοναϊκή κάθαρση. Μετά από εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες, περίπου 50% της φλουκοναζόλης αποβάλλεται από το αίμα.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Φαρμακοκινητικά δεδομένα εκτιμήθηκαν σε 113 παιδιατρικούς ασθενείς σε 5 μελέτες: 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν άπαξ δόσεις, 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις και μία μελέτη που διεξήχθη σε πρόωρα νεογνά. Τα δεδομένα από μία μελέτη δεν ήταν ερμηνεύσιμα λόγω αλλαγών στη φαρμακοτεχνική μορφή σε κάποιο σημείο στη διάρκεια της μελέτης. Επιπρόσθετα δεδομένα ήταν διαθέσιμα από μία μελέτη παρηγορητικής χρήσης.

Κατόπιν χορηγήσεως 2-8 mg/kg 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 άπαξ χορήγηση βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ύστερα από άπαξ 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 κυήσεως 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 χορηγούνταν 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) τη 13^η ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (μg·h/ml) ήταν 271 (εύρος τιμών 173-385) την 1^η ημέρα, αυξήθηκε, κατά μέσο όρο, σε 490 (εύρος τιμών 292-734) την 7^η ημέρα και μειώθηκε, κατά μέσο όρο, σε 360 (εύρος τιμών 167-566) τη 13^η ημέρα. Ο όγκος κατανομής (ml/kg) ήταν 1183 (εύρος τιμών 1070-1470) την 1^η ημέρα και αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στα 1184, κατά μέσο όρο, (εύρος τιμών 510-2130) την 7^η ημέρα και στα 1328 (εύρος τιμών 1040-1680) τη 13^η ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε υπερήλικες

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 22 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν μία άπαξ δόση 50 mg φλουκοναζόλης από το στόμα. Δέκα από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα διουρητικά. Η C_{max} ήταν 1,54 $\mu\text{g/ml}$ και επιτεύχθηκε 1,3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέση AUC ήταν $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 46,2 ώρες. Αυτές οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων είναι υψηλότερες από ανάλογες τιμές που αναφέρθηκαν για υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές. Η συγχορήγηση διουρητικών δεν μετέβαλλε σημαντικά την AUC ή τη C_{max} . Επιπροσθέτως, η κάθαρση κρεατινίνης (74 ml/min), το ποσοστό του φαρμάκου που ανακτήθηκε αναλλοίωτο στα ούρα (0-24 h, 22%) και οι εκτιμήσεις της νεφρικής κάθαρσης της φλουκοναζόλης (0,124 ml/min/kg) για τους υπερήλικες κυμαινόταν, σε γενικές γραμμές, σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα των εθελοντών νεαρής ηλικίας. Συνεπώς, η μεταβολή της διάθεσης της φλουκοναζόλης στους υπερήλικες φαίνεται πως συνδέεται με χαρακτηριστικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συγκεκριμένη ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Οι επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης επαρκώς μεγαλύτερα από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

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, παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

Τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος ημερήσιες δόσεις των 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις των 5, 25 ή 75 mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο έμβρυο σε δόσεις των 5 ή 10 mg/kg, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των ανατομικών παραλλαγών στο έμβρυο (υπεράριθμες πλευρές, διάταση της νεφρικής πυέλου) και καθυστέρηση της οστεοποίησης σε δόσεις των 25 και 50 mg/kg και υψηλότερες δόσεις. Σε δόσεις που κυμαίνονται από 80 mg/kg έως 320 mg/kg, αυξήθηκε η εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους, ενώ οι ανωμαλίες στο έμβρυο περιλάμβαναν κυματοειδείς πλευρές, λυκόστομα και ανώμαλη οστεοποίηση του κρανίου και του προσώπου.

Η έναρξη του τοκετού καθυστέρησε ελαφρώς με από του στόματος δόσεις των 20 mg/kg και παρατηρήθηκαν σε μερικά έγκυα πειραματόζωα δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20 mg/kg και 40 mg/kg ενδοφλεβίως. Οι διαταραχές του τοκετού φάνηκαν από την ελαφρά αύξηση του αριθμού των ζώων που γεννήθηκαν νεκρά και τη μείωση του αριθμού των νεογνών που επιβίωσαν σε αυτά τα δοσολογικά επίπεδα. Οι επιπτώσεις στον τοκετό των αρουραίων είναι σύμφωνες με την ειδική για το συγκεκριμένο είδος πειραματόζωων μείωση των οιστρογόνων που προκαλείται από υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης. Τέτοια ορμονική αλλαγή δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη

Γλυκερόλη 85%

Αποσταγμένο νερό

Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ

Κιτρικό νάτριο

Βελτιωτικό γεύσης με γεύση κεράσι (υγρό)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 έτη.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάστημα έως 30 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα φαιοκίτρινο γυάλινο φιαλίδιο τύπου III των 180 ml με βιδωτό καπάκι αλουμινίου.

Επίσης παρέχεται ένα δοσιμετρικό καπάκι 20 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μη χρησιμοποιείτε το φαρμακευτικό προϊόν εάν παρατηρήσετε ενδείξεις αλλοίωσης όπως ασυνήθιστη οσμή, δυσχρωματισμό του προϊόντος, ορατά σωματίδια ή κρυσταλλοποίηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού} [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 10 mg φλουκοναζόλης.
Έκδοχο: 0,58 γραμμάρια σακχαρόζης ανά ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος.

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 40 mg φλουκοναζόλης.
Έκδοχο: 0,55 γραμμάρια σακχαρόζης ανά ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις για πόσιμο εναιώρημα που παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι μετά την ανασύσταση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diflucan ενδείκνυται στις παρακάτω μυκητιασικές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των:

- Κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κοκκιδιοειδομυκητίασης (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Διηθητικής καντιντίασης.
- Καντιντίασης των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένων της στοματοφαρυγγικής και οισοφαγικής καντιντίασης, της καντιντουρίας και της χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιντίασης.
- Χρόνιας ατροφικής στοματικής καντιντίασης (στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχιών), εάν η οδοντική υγιεινή ή η τοπική θεραπεία δεν είναι επαρκείς.
- Κολπικής καντιντίασης, οξείας ή υποτροπιάζουσας, όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Καντιντιασικής βαλανίτιδας όταν δεν είναι κατάλληλη η τοπική θεραπεία.
- Δερματομυκητιάσεων που περιλαμβάνουν τη *δερματοφυτία των ποδών*, τη *δερματοφυτία του ψιλού δέρματος*, τη *δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών*, την *ποικιλόχρου πιτυρίαση* και δερματικές λοιμώξεις οφειλόμενες στην *Candida*, όταν ενδείκνυται η συστηματική θεραπεία.
- *Δερματοφυτίας των ονύχων (ονυχομυκητίαση)* όταν άλλοι παράγοντες δεν θεωρούνται κατάλληλοι.

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για την προφύλαξη από:

- Υποτροπή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισής της.
- Υποτροπή στοματοφαρυγγικής ή οισοφαγικής καντιντίασης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής.
- Να μειώσουν την επίπτωση της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίασης (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).
- Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα του αιμοποιητικού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή σε ασθενείς υπό Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Βλαστικών Κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.1)).

Το Diflucan ενδείκνυται σε νεογέννητα βρέφη, βρέφη, νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών:

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλενογόννων (στοματοφαρυγγική, οισοφαγική), της διηθητικής καντιντίασης, της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και για την προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση 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 ή οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείξουν υποχώρηση της ενεργού μυκητιασικής λοίμωξης. Η ανεπαρκής χρονική διάρκεια της θεραπείας δύναται να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργού λοίμωξης.

Ενήλικες

<u>Ενδείξεις</u>		<u>Δοσολογία</u>	<u>Διάρκεια της θεραπείας</u>
Κρυπτοκόκκωση	- Θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.	Δόση εφόδου: 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 200 mg έως 400 mg ημερησίως	Συνήθως είναι τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες. Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 800 mg
	- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.	200 mg ημερησίως	Επ' αόριστον σε ημερήσια δόση των 200 mg

Κοκκιδιοειδομυκητίαση		200 mg έως 400 mg	11 έως 24 μήνες ή και περισσότερο με βάση τον ασθενή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ημερήσια δόση των 800 mg για κάποιες λοιμώξεις και ειδικά για μηνιγγική νόσο.
Διθητική καντιντίαση		Δόση εφόδου: 800 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 400 mg ημερησίως	Γενικά, η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας της καντινταιμίας είναι για 2 εβδομάδες μετά τα πρώτα αρνητικά αποτελέσματα της καλλιέργειας αίματος και της υποχώρησης των σημείων και συμπτωμάτων που οφείλονται στην καντινταιμία.
Θεραπεία της καντιντίαςης των βλεννογόνων	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες (μέχρι η στοματοφαρυγγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Οισοφαγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	14 έως 30 ημέρες (μέχρι η οισοφαγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς οποίων η, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Καντιντουρία	200 mg έως 400 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες. Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Χρόνια ατροφική καντιντίαση	50 mg ημερησίως	14 ημέρες

	- Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση	50 mg έως 100 mg ημερησίως	Έως 28 ημέρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους βάσει τόσο της σοβαρότητας της λοίμωξης ή της υφιστάμενης ανοσοκαταστολής και λοίμωξης
Πρόληψη υποτροπών καντιντίας των βλεννογόνων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	100 έως 200 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ'αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
	- Οισοφαγική καντιντίαση	100 mg έως 200 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Επ'αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων	- Οξεία κολπική καντιντίαση - Καντιντιασική βαλανίτιδα	150 mg	Άπαξ δόση
	- Θεραπεία και προφύλαξη της υποτροπιάζουσας κολπικής καντιντίας (4 ή περισσότερα επεισόδια ετησίως).	150 mg κάθε τρίτη ημέρα για συνολικά 3 δόσεις (ημέρα 1, 4, and 7) και στη συνέχεια δόση συντήρησης 150 mg μία φορά την εβδομάδα	Δόση συντήρησης: 6 μήνες.
Δερματομυκητιάσεις	- <i>δερματοφυτία των ποδών</i> - <i>δερματοφυτία του ψιλού δέρματος</i> - <i>δερματοφυτία των μηρογεννητικών πτυχών</i> - <i>λοιμώξεις που οφείλονται σε Candida</i>	150 mg μία φορά την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες, για τη <i>δερματοφυτία των ποδών</i> μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία για έως 6 εβδομάδες
	- <i>ποικιλόχρους πιτυρίαση</i>	300 mg έως 400 mg μία φορά την εβδομάδα	1 έως 3 εβδομάδες
		50 mg μία φορά ημερησίως	2 έως 4 εβδομάδες

	- <i>δερματοφυτία των ονύχων (ονυχομυκητίαση)</i>	150 mg μία φορά την εβδομάδα	Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί (αναπτυχθεί υγιές νύχι). 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, ενώ εξαρτάται και από την ηλικία του ατόμου. Περιστασιακά, μετά την επιτυχή θεραπεία των μακροχρόνιων λοιμώξεων, τα νύχια μπορεί να παραμείνουν δύσμορφα.
Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία		200 mg έως 400 mg	Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει αρκετές ημέρες πριν από την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχιστεί για 7 ημέρες μετά την ανάρρωση από την ουδετεροπενία εφόσον ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξηθεί πάνω από 1000 ανά mm ³ .

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες

Η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε «*Νεφρική Δυσλειτουργία*»).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε χορήγηση άπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των παιδιών), πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση από 50 mg έως 400 mg, βάσει της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης για την ένδειξη. Μετά αυτή την αρχική δόση εφόδου, η ημερήσια δόση (σύμφωνα με τις ενδείξεις) πρέπει να βασίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Ποσοστό συνιστώμενης δόσης
>50	100%
≤ 50 (ασθενείς που δε βρίσκονται σε αιμοδιύλιση)	50%
Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100% μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης

Οι ασθενείς υπό τακτική αιμοδιύλιση θα πρέπει να λαμβάνουν το 100% της συνιστώμενης δόσης μετά από κάθε αιμοδιύλιση. Τις ημέρες που δεν υπόκεινται σε αιμοδιύλιση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μία μειωμένη δόση σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης τους

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

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

Για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλέπε τη δοσολογία στην παράγραφο “*Νεφρική δυσλειτουργία*”. Η φαρμακοκινητική της φλουκοναζόλης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πλήθος με νεφρική ανεπάρκεια (για «Τελειόμηνα νεογνά» που συχνά εμφανίζουν κυρίως νεφρική ανωριμότητα παρακαλώ βλέπε παρακάτω).

Βρέφη, νήπια και παιδιά (από 28 ημερών έως 11 ετών):

Ένδειξη	Δοσολογία	Συστάσεις
- Καντιντίαση των βλεννογόνων	Αρχική δόση: 6 mg/kg Επόμενη δόση: 3 mg/kg ημερησίως	Η αρχική δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί την πρώτη ημέρα για ταχύτερη επίτευξη σταθεροποιημένων επιπέδων στο αίμα
- Διηθητική καντιντίαση - Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	Δόση: 6 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο	Δόση: 6 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Προφύλαξη από <i>Candida</i> σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Δόση: 3 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από την έκταση και τη διάρκεια της επαγόμενης ουδετεροπενίας (βλέπε δοσολογία ενηλίκων)

Εφηβοι (από 12 έως 17 ετών)

Ανάλογα με το βάρος και την εφηβική ανάπτυξη, ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει την καταλληλότερη δοσολογία (για τους ενήλικες ή τα παιδιά). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι υψηλότερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Μία δόση των 100, 200 και 400 mg στους ενήλικες αντιστοιχεί σε δόση 3, 6 και 12 mg/kg στα παιδιά για την επίτευξη παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για την ένδειξη της καντιντίας των γεννητικών οργάνων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας για άλλες παιδιατρικές ενδείξεις περιγράφονται στην παράγραφο 4.8. Εάν η θεραπεία της καντιντίας των γεννητικών οργάνων σε εφήβους (από 12 έως 17 ετών) είναι επιτακτική, η δοσολογία θα πρέπει να είναι παρόμοια με τη δοσολογία των ενηλίκων.

Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 27 ημερών)

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη αργά.

Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα για να υποστηρίξουν αυτή τη δοσολογία σε τελειόμηνα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιακή ομάδα	Δοσολογία	Συστάσεις
Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 14 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 72 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 72 ώρες
Τελειόμηνα νεογνά (από 15 έως 27 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 48 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 48 ώρες

Τρόπος χορήγησης

Το Diflucan μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα, είτε με ενδοφλέβια έγχυση, ενώ η οδός χορήγησης εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης από ενδοφλέβια στην από του στόματος ή αντίθετα, δεν υπάρχει ανάγκη για αλλαγή της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου.

Το Diflucan μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε συγγενή σκευάσματα αζολών ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχά του (βλέπε παράγραφο 6.1).

Η ταυτόχρονη χορήγηση τερφεναδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Diflucan σε πολλαπλές δόσεις ανά ημέρα των 400 mg ή υψηλότερες με βάση τα αποτελέσματα μελέτης αλληλεπίδρασης πολλαπλών δόσεων. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 όπως η σισαπρίδη, η αστεμιζόλη, η πιμοζίδη, η κινιδίνη και η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής

Η φλουκοναζόλη έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής σε παιδιά. Έχει δείχθει ότι δεν είναι ανώτερη της γκριζεοφουλβίνης και το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν λιγότερο από 20%. Επομένως το Diflucan δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής.

Κρυπτοκόκκωση

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία της κρυπτοκόκκωσης άλλων περιοχών (π.χ. αναπνευστική και υποδόρια κρυπτοκόκκωση) είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει τις δοσολογικές συστάσεις.

Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία άλλων μορφών ενδημικών μυκητιάσεων, όπως της παρακοκκιδιοειδομυκητίασης, της λεμοφοδερματικής σποροτρίχωσης και της ιστοπλάσμωσης είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει ειδικές συστάσεις.

Νεφρικό σύστημα

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σύστημα ήπατος και χοληφόρων

Το Diflucan έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη φλουκοναζόλη, δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, τη διάρκεια θεραπείας, το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με τη 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 εμφάνισης σοβαρότερης ηπατικής βλάβης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής ηπατικής δράσης (σημαντική εξασθένιση, ανορεξία, επίμονη ναυτία, έμετος και ίκτερος). Η θεραπεία με φλουκοναζόλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί έναν ιατρό.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, έχουν συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και *torsades de pointes* σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί Diflucan. Αυτές οι αναφορές περιελάμβαναν βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου, όπως δομική καρδιακή νόσο, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίοι μπορεί να συνέβαλαν στην έκβαση.

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αλοφαντρίνη

Η αλοφαντρίνη έχει δείχθει ότι παρατείνει το διάστημα QT στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της φλουκοναζόλης με αλοφαντρίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σπάνια, ασθενείς έχουν εμφανίσει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, 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 σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανιστεί εξάνθημα που θεωρείται ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, πρέπει να διακοπεί η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο. Αν ασθενείς με διηθητικές/συστηματικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξανθήματα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με φλουκοναζόλη να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Υπερευαισθησία

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κυτόχρωμα P450

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Η φλουκοναζόλη είναι επίσης αναστολέας του CYP2C19. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Diflucan και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με μικρό θεραπευτικό εύρος που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τερφεναδίνη

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως και τερφεναδίνης πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εκδοχα

Το Diflucan, κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει σακχαρόζη. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη, δυσανορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης και ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσανορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης και ανεπάρκειας σουκράσης (σακχαράσης)- ισομαλτάσης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Σισαπρίδη: Έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων *torsades de pointes*, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σισαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης μια φορά την ημέρα και 20 mg σισαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σισαπρίδης στο πλάσμα και παράταση του διαστήματος QTc. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και σισαπρίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη: Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών δευτερογενών στην παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που λάμβαναν αντιμυκητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη. 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. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός φλουκοναζόλης σε δόσεις των 400 mg ή μεγαλύτερες με τερφεναδίνη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως με τερφεναδίνη πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Αστεμιζόλη: Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης με αστεμιζόλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αστεμιζόλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης στο πλάσμα που προκύπτουν μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αστεμιζόλης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πιμοζίδη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με πιμοζίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της πιμοζίδης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και πιμοζίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κινιδίνη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με κινιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της κινιδίνης. Η χρήση της κινιδίνης έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και κινιδίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Αλοφαντρίνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της αλοφαντρίνης, λόγω ανασταλτικής δράσης στο κυτόχρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης είναι

πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων οδηγεί στη λήψη προφυλάξεων και σε προσαρμογές της δόσης:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φλουκοναζόλη

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι όταν η από του στόματος φλουκοναζόλη συγχορηγείται με φαγητό, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή σε συνέχεια ολικής ακτινοβολίας του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική διαταραχή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης.

Η επίδραση της φλουκοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου 2C9 του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Επίσης, είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19. Επιπρόσθετα με τις παρατηρηθείσες/τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4 όταν συγχορηγούνται με φλουκοναζόλη. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτών των συνδυασμών, ενώ και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ενζυμική ανασταλτική επίδραση της φλουκοναζόλης διατηρείται για 4-5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη λόγω της μακράς ημιπεριόδου ζωής της (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλφεντανύλη: Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη (400 mg) και ενδοφλέβιας αλφεντανύλης (20 µg/kg) σε υγιείς εθελοντές, η AUC₁₀ της αλφεντανύλης διπλασιάστηκε, πιθανόν μέσω αναστολής του CYP3A4. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της αλφεντανύλης.

Αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη δράση της αμιτριπυλίνης και της νοτριπυλίνης. Η 5-νοτριπυλίνη ή/και η S-αμιτριπυλίνη μπορούν να μετρηθούν κατά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας και μετά από μία εβδομάδα. Η δοσολογία της αμιτριπυλίνης/νοτριπυλίνης πρέπει να προσαρμόζεται, ανκριθεί αναγκαίο.

Αμφοτερικίνη Β: Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και αμφοτερικίνης Β σε μολυσμένα φυσιολογικά και ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: μικρή αθροιστική αντιμυκητιασική δράση σε συστηματική λοίμωξη από *C. albicans*, καμία αλληλεπίδραση σε ενδοκρανιακή λοίμωξη από *Cryptococcus neoformans* και ανταγωνιστική δράση των δύο φαρμάκων σε συστηματική λοίμωξη από *A. fumigatus*. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες είναι άγνωστη.

Αντιπηκτικά: 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, αιματοουρία και μέλαινα) σε συσχέτιση με αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης παρατάθηκε έως και μέχρι 2 φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης.

Βενζοδιαζεπίνες (βραχείας δράσης), δηλ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη: Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοναζόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Ταυτόχρονη λήψη 200 mg φλουκοναζόλης και 7,5 mg μιδαζολάμης από του

στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης κατά 3,7 και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως με 0,25 mg τριαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της τριαζολάμης κατά 4,4 και 2,3 φορές, αντίστοιχα. Σε ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη έχουν παρατηρηθεί ενισχυμένες και παρατεταμένες επιδράσεις της τριαζολάμης. Στην περίπτωση που απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μειωθεί η δοσολογία της βενζοδιαζεπίνης, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Καρβαμαζεπίνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της καρβαμαζεπίνης στον ορό κατά 30%. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από καρβαμαζεπίνη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της καρβαμαζεπίνης ανάλογα με τις μετρήσεις της συγκέντρωσης/επιδράσεις.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Ορισμένοι ανταγωνιστές ασβεστίου (νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη και φελοδιπίνη) μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τη συστηματική έκθεση στους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σελεκοξίμπη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης φλουκοναζόλης (200 mg ημερησίως) και σελεκοξίμπης (200 mg), η C_{max} και AUC της σελεκοξίμπης αυξήθηκαν κατά 68% και 134%, αντίστοιχα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της σελεκοξίμπης κατά το ήμισυ όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη.

Κυκλοφωσφαμίδη: Η συνδυασμένη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και φλουκοναζόλη αυξάνει τόσο τη χολερυθρίνη ορού όσο και την κρεατινίνη ορού. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη τον κίνδυνο αύξησης της χολερυθρίνης ορού και της κρεατινίνης ορού.

Φαιντανύλη: Αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό δηλητηρίασης με φαιντανύλη λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της φαιντανύλης και της φλουκοναζόλης. Επιπροσθέτως, είχε δειχθεί ότι σε υγιείς εθελοντές η φλουκοναζόλη καθυστέρησε σημαντικά την απέκκριση της φαιντανύλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φαιντανύλης μπορούν να οδηγήσουν σε αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον πιθανό κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της φαιντανύλης.

Αναστολείς της HMG CoA αναγωγής: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η φλουκοναζόλη συγχρησιμοποιείται με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή από το CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, ενώ θα πρέπει να παρακολουθείται και η κίνηση της κρεατινίνης. Η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση της κίνησης της κρεατινίνης ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης.

Ανοσοκατασταλτικά (δηλαδή κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους)

Κυκλοσπορίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση και την AUC της κυκλοσπορίνης. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με 200mg ημερησίως φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη (2,7 mg/kg/ημέρα), υπήρξε αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης κατά 1,8 φορές. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειώνοντας τη δόση της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη συγκέντρωσή της.

Εβερόλιμους: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του εβερόλιμου στο πλάσμα, μέσω αναστολής του CYP3A4.

Σιρόλιμους: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμου στο πλάσμα προφανώς αναστέλλοντας το μεταβολισμό του μέσω του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Αυτός ο συνδυασμός

μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμόζοντας τη δόση του σιρόλιμου ανάλογα με τις επιδράσεις/μετρήσεις της συγκέντρωσης.

Τακρόλιμους: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου στον ορό έως 5 φορές λόγω της αναστολής του μεταβολισμού του μέσω του CYP3A4 στο έντερο. Δεν προκλήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές μεταβολές κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του τακρόλιμου. Τα αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Η δόση του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη συγκέντρωσή του.

Λοσαρτάνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της λοσαρτάνης προς το δραστικό της μεταβολίτη (E-31 74) που ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, ο οποίος παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοσαρτάνη. Θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς η πίεση του αίματος.

Μεθαδόνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση μεθαδόνης στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Η C_{max} και η AUC της φλουρβιπροφαίνης αυξήθηκαν κατά 23% και 81%, αντίστοιχα, κατά τη συγχορήγηση με φλουκοναζόλη έναντι της χορήγησης φλουρβιπροφαίνης μόνο. Παρομοίως, η C_{max} και η AUC του φαρμακολογικά ενεργού ισομερούς [S-(+)-ιβουπροφαίνη] αυξήθηκαν κατά 15% και 82%, αντίστοιχα, όταν η φλουκοναζόλη συγχορηγήθηκε με ρακεμικό μίγμα της ιβουπροφαίνης (400 mg) έναντι της χορήγησης ρακεμικού μίγματος της ιβουπροφαίνης μόνο.

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένα, η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα αύξησης της συστηματικής έκθεσης σε άλλα ΜΣΑΦ που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ., ναπροξένη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη). Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας των ΜΣΑΦ, ενώ μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης τους.

Φαινυτοΐνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της φαινυτοΐνης. Η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης και 250 mg ενδοφλέβιας φαινυτοΐνης, προκάλεσε αύξηση της AUC_{24} και της C_{min} της φαινυτοΐνης κατά 75% και 128% αντίστοιχα. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα φαινυτοΐνης στον ορό προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα της φαινυτοΐνης.

Πρεδνιζόνη: Υπήρξε μία αναφορά περιστατικού όπου ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και έλαβε πρεδνιζόνη παρουσίασε οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διεκόπη μία τριήμενη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Η διακοπή της φλουκοναζόλης προφανώς ενίσχυσε τη δραστηριότητα του CYP3A4, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση του μεταβολισμού της πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.

Ριφαμπουτίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριφαμπουτίνης στον ορό οδηγώντας σε αύξηση της AUC της ριφαμπουτίνης έως 80%. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Σε συνδυασμένη θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα συμπτώματα τοξικότητας από ριφαμπουτίνη.

Σακουιναβίρη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει την AUC και την C_{max} της σακουιναβίρης κατά 50% και 55% αντίστοιχα, λόγω της αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού της σακουιναβίρης από το CYP3A4 και της αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η αλληλεπίδραση με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της σακουιναβίρης.

Σουλφονυλουρίες: Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονυλουριών (π.χ., χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη,

γλιπιζίδη, τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος και κατάλληλη μείωση της δόσης των σουλφονουριών.

Θεοφυλλίνη: Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση της φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg επί 14 ημέρες προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης τιμής κάθαρσης της θεοφυλλίνης από το πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων από τη θεοφυλλίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας κατά το χρόνο λήψεως της φλουκοναζόλης, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται αν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας.

Αλκαλοειδή της βίνκα: Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αλκαλοειδών της βίνκα (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) στο πλάσμα και να προκαλέσει νευροτοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να οφείλεται στην ανασταλτική της επίδραση στο CYP3A4.

Βιταμίνη Α: Βάσει μιας αναφοράς περιστατικού σε έναν ασθενή που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ (μία όξινη μορφή της βιταμίνης Α) και φλουκοναζόλη, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ με τη μορφή ψευδοόγκου του εγκεφάλου, ο οποίος εξαφανίστηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίπτωση των συσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

Βορικοναζόλη: Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης (400 mg κάθε 12 ώρες την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 2,5 ημέρες) και από του στόματος φλουκοναζόλης (400 mg την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 24 ώρες για 4 ημέρες) σε 8 υγιείς άρρενες εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της C_{max} και της AUC_t της βορικοναζόλης κατά μέσο όρο 57% (90% CI: 20%, 107%) και 79% (90% CI: 40%, 128%), αντίστοιχα. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης.

Ζιδοβουδίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη C_{max} και την AUC της ζιδοβουδίνης κατά 84% και 74%, αντίστοιχα, λόγω μείωσης της από του στόματος κάθαρσης της ζιδοβουδίνης κατά 45% περίπου. Η ημιπερίοδος ζωής της ζιδοβουδίνης παρατάθηκε επίσης κατά περίπου 128% μετά από συνδυασμένη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ζιδοβουδίνης.

Αζιθρομυκίνη: Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, τριπλά διασταυρούμενη μελέτη σε 18 υγιείς εθελοντές αξιολογήθηκε η επίδραση μιας άπαξ από του στόματος δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg στη φαρμακοκινητική μιας άπαξ από του στόματος δόσης φλουκοναζόλης 800 mg, καθώς και οι επιδράσεις της φλουκοναζόλης στη φαρμακοκινητική της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της φλουκοναζόλης και της αζιθρομυκίνης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Έχουν πραγματοποιηθεί δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg φλουκοναζόλης, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν κατά 40% και 24%, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμάκου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από αρκετές εκατοντάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν συνήθεις δόσεις (<200 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης χορηγούμενες άπαξ ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας των, των γιγαντιαίων πρόσθιων πηγών εμβρυακού κρανίου, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της συνόστωση του βραχιόνιου οστού) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης για τουλάχιστον 3 ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι σαφής.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε υψηλές δόσεις και/ή σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός από τους ασθενείς με βαριές και απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Θηλασμός

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα φθάνοντας σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές του ορού. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχισθεί μετά από μία άπαξ χορήγησης συνήθους δόσης φλουκοναζόλης 200 mg ή λιγότερο. Ο θηλασμός δε συνιστάται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά από υψηλή δόση φλουκοναζόλης.

Γονιμότητα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Diflucan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα ζάλης ή σπασμών (βλέπε παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια που λαμβάνουν Diflucan και θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές εάν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα εμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά (>1/10) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη και εξάνθημα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Diflucan με την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές (>1/10), συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως <1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Υπνηλία, αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Σπασμοί, παραισθησία, ζάλη, διαταραχές της γεύσης	Τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Torsade de pointes (βλέπε παράγραφο 4.4), παράταση διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, ξηροστομία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Χολόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4), ίκτερος (βλέπε παράγραφο 4.4), χολερυθρίνη αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Φαρμακευτικό εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4), κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλέπε παράγραφο 4.4), σύνδρομο Stevens-Johnson (βλέπε παράγραφο 4.4), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλέπε παράγραφο 4.4), δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της		Κόπωση, αίσθημα κακουχίας,	

οδού χορήγησης		εξασθένιση, πυρετός	
----------------	--	---------------------	--

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ και η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια των παιδιατρικών κλινικών μελετών, εξαιρουμένης της ένδειξης της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων, είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Diflucan, ενώ ταυτόχρονα αναφέρθηκαν ψευδαισθήσεις και παρανοϊκή συμπεριφορά.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

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 περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC κατηγοριοποίηση

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζολίου, κωδικός ATC: J02AC01.

Μηχανισμός δράσης

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των αντιμυκητιασικών παραγώγων τριαζολίου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-απομεθυλίωσης της λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες. Η συσσώρευση των 14α-μεθυλικών στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια της εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της φλουκοναζόλης. Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 των μυκήτων από ό,τι για διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P-450 των θηλαστικών.

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 mg έως 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 αντιτυρίνη υποδεικνύουν ότι άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Ευαισθησία *in vitro*

In vitro, η φλουκοναζόλη παρουσιάζει αντιμυκητιασική δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κλινικά συχνών ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. parapsilosis* και *C. tropicalis*). Η *C. glabrata* παρουσιάζει ευρύ φάσμα ευαισθησίας, ενώ η *C. krusei* είναι ανθεκτική στη φλουκοναζόλη.

Η φλουκοναζόλη έχει επίσης *in vitro* δραστηριότητα έναντι του *Cryptococcus neoformans* και του *Cryptococcus gattii*, καθώς και έναντι των ενδημικών ευρωτομυκήτων *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και *Paracoccidioides brasiliensis*.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής

Σε μελέτες σε ζώα, υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των τιμών MIC και της αποτελεσματικότητας έναντι πειραματικών μυκητιάσεων οφειλόμενων σε είδη *Candida*. Σε κλινικές μελέτες, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της AUC και της δόσης της φλουκοναζόλης σε αναλογία περίπου 1:1. Υπάρχει επίσης άμεση, αν και ατελής, σχέση μεταξύ της AUC ή της δόσης και μιας επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της στοματικής καντιντίασης και, σε μικρότερο βαθμό, της καντινταιμίας. Παρομοίως, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες ίασης των λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη με υψηλότερες MIC στη φλουκοναζόλη.

Μηχανισμός(οι) ανοχής

Τα είδη *Candida* έχουν αναπτύξει έναν αριθμό μηχανισμών ανοχής στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζολών. Στελέχη μυκήτων, τα οποία έχουν αναπτύξει έναν ή περισσότερους μηχανισμούς ανοχής, είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) στη φλουκοναζόλη, το οποίο επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα in vivo και κλινικά.

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης με είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*, οι οποίες συχνά δεν παρουσιάζουν εγγενή ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (π.χ. *Candida krusei*). Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Όρια ευαισθησίας (σύμφωνα με το EUCAST)

Κατόπιν ανάλυσης των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών (PK/PD) δεδομένων, της ευαισθησίας in vitro και της κλινικής ανταπόκρισης, η EUCAST-AFST (Υποεπιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμυκητιασικούς Παράγοντες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες) καθόρισε τα όρια ευαισθησίας για τη φλουκοναζόλη για τα είδη *Candida* (ρητό έγγραφο της EUCAST για τη φλουκοναζόλη (2007), έκδοση 2). Αυτά χωρίστηκαν, αφενός, σε όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος, προσδιορίστηκαν κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών και, αφετέρου, σε όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος για εκείνα τα είδη τα οποία σχετίζονται πιο συχνά με λοιμώξεις στον άνθρωπο. Αυτά τα όρια ευαισθησίας αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Αντιμυκητιασικό	Όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος (S≤/R>)					Όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Φλουκοναζόλη	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Ευαίσθητο, R = Ανθεκτικό

A = Τα όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος έχουν προσδιοριστεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για είδη στα οποία δεν έχουν δοθεί συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας.

-- = Ο έλεγχος ευαισθησίας δεν συνιστάται καθώς το είδος δεν αποτελεί καλό στόχο για θεραπεία με το φάρμακο.

IE = Δεν υπάρχουν ικανοποιητικές αποδείξεις ότι το εν λόγω είδος είναι καλός στόχος για θεραπεία με το φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησής της από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Απορρόφηση

Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλώς μετά από 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 από το στόμα δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες πυκνότητες στο αίμα επί νήστεως ατόμου επιτυγχάνονται μετά από 0,5-1,5 ώρες μετά τη χορήγησή της. Οι πυκνότητες στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η χορήγηση δόσης εφόδου την πρώτη ημέρα, διπλάσιας της συνήθους ημερήσιας δόσης, συντελεί ώστε να επιτυγχάνονται πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες περίπου προς το 90% των σταθεροποιημένων επιπέδων αυτού κατά τη δεύτερη ημέρα χορήγησης.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του ύδατος στον οργανισμό. Η δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρή (11-12%).

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

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα/δερμίδα και στους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά από 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, ενώ η φλουκοναζόλη εξακολουθούσε να είναι μετρήσιμη σε δείγματα νυχιών 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Βιομετατροπή

Η φλουκοναζόλη μεταβολίζεται σε μικρό μόνο βαθμό. Από μία ραδιενεργό δόση, μόνο το 11% απεκκρίνεται σε αλλοιωμένη μορφή στα ούρα. Η φλουκοναζόλη είναι εκλεκτικός αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5). Επίσης, η φλουκοναζόλη είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19.

Απέκκριση

Η ημιπερίοδος αποβολής της φλουκοναζόλης από το πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι οι νεφροί, ενώ 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 αποβολής από το πλάσμα παρέχει τη δυνατότητα για θεραπεία άπαξ δόσεως στην κολπική καντιντίαση και για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και μία φορά την εβδομάδα για τις υπόλοιπες ενδείξεις.

Φαρμακοκινητική στη νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF < 20 ml/min), ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκε από 30 σε 98 ώρες. Επομένως, χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και, σε μικρότερο βαθμό, με περιτοναϊκή κάθαρση. Μετά από εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες, περίπου 50% της φλουκοναζόλης αποβάλλεται από το αίμα.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Φαρμακοκινητικά δεδομένα εκτιμήθηκαν σε 113 παιδιατρικούς ασθενείς σε 5 μελέτες: 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν άπαξ δόσεις, 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις και μία μελέτη που

διεξήχθη σε πρόωρα νεογνά. Τα δεδομένα από μία μελέτη δεν ήταν ερμηνεύσιμα λόγω αλλαγών στη φαρμακοτεχνική μορφή σε κάποιο σημείο στη διάρκεια της μελέτης. Επιπρόσθετα δεδομένα ήταν διαθέσιμα από μία μελέτη παρηγορητικής χρήσης.

Κατόπιν χορηγήσεως 2-8 mg/kg φλουκοναζόλης σε παιδιά ηλικίας 9 μηνών έως 15 ετών, βρέθηκε ότι η AUC ήταν 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 άπαξ χορήγηση βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ύστερα από άπαξ 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 κυήσεως 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 χορηγούνταν 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) τη 13^η ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ήταν 271 (εύρος τιμών 173-385) την 1^η ημέρα, αυξήθηκε, κατά μέσο όρο, σε 490 (εύρος τιμών 292-734) την 7^η ημέρα και μειώθηκε, κατά μέσο όρο, σε 360 (εύρος τιμών 167-566) τη 13^η ημέρα. Ο όγκος κατανομής (ml/kg) ήταν 1183 (εύρος τιμών 1070-1470) την 1^η ημέρα και αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στα 1184, κατά μέσο όρο, (εύρος τιμών 510-2130) την 7^η ημέρα και στα 1328 (εύρος τιμών 1040-1680) τη 13^η ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε υπερήλικες

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 22 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν μία άπαξ δόση 50 mg φλουκοναζόλης από το στόμα. Δέκα από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα διουρητικά. Η C_{max} ήταν 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ και επιτεύχθηκε 1,3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέση AUC ήταν $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 46,2 ώρες. Αυτές οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων είναι υψηλότερες από ανάλογες τιμές που αναφέρθηκαν για υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές. Η συγχορήγηση διουρητικών δεν μετέβαλλε σημαντικά την AUC ή τη C_{max} . Επιπροσθέτως, η κάθαρση κρεατινίνης (74 ml/min), το ποσοστό του φαρμάκου που ανακτήθηκε αναλλοίωτο στα ούρα (0-24 h, 22%) και οι εκτιμήσεις της νεφρικής κάθαρσης της φλουκοναζόλης (0,124 ml/min/kg) για τους υπερήλικες κυμαινόταν, σε γενικές γραμμές, σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα των εθελοντών νεαρής ηλικίας. Συνεπώς, η μεταβολή της διάθεσης της φλουκοναζόλης στους υπερήλικες φαίνεται πως συνδέεται με χαρακτηριστικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συγκεκριμένη ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Οι επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης επαρκώς μεγαλύτερα από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

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, παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

Τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος ημερήσιες δόσεις των 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις των 5, 25 ή 75 mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο έμβρυο σε δόσεις των 5 ή 10 mg/kg, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των ανατομικών παραλλαγών στο έμβρυο (υπεράριθμες πλευρές, διάταση της νεφρικής πυέλου) και

καθυστέρηση της οστεοποίησης σε δόσεις των 25 και 50 mg/kg και υψηλότερες δόσεις. Σε δόσεις που κυμαίνονται από 80 mg/kg έως 320 mg/kg, αυξήθηκε η εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους, ενώ οι ανωμαλίες στο έμβρυο περιλάμβαναν κυματοειδείς πλευρές, λυκόστομα και ανώμαλη οστεοποίηση του κρανίου και του προσώπου.

Η έναρξη του τοκετού καθυστέρησε ελαφρώς με από του στόματος δόσεις των 20 mg/kg και παρατηρήθηκαν σε μερικά έγκυα πειραματόζωα δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20 mg/kg και 40 mg/kg ενδοφλεβίως. Οι διαταραχές του τοκετού φάνηκαν από την ελαφρά αύξηση του αριθμού των ζώων που γεννήθηκαν νεκρά και τη μείωση του αριθμού των νεογνών που επιβίωσαν σε αυτά τα δοσολογικά επίπεδα. Οι επιπτώσεις στον τοκετό των αρουραίων είναι σύμφωνες με την ειδική για το συγκεκριμένο είδος πειραματόζωων μείωση των οιστρογόνων που προκαλείται από υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης. Τέτοια ορμονική αλλαγή δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη

Άνδρο κολλοειδές πυρίτιο

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Κόμμι ξανθάνης

Κιτρικό νάτριο

Άνδρο κιτρικό οξύ

Βενζοϊκό νάτριο

Φυσικό βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι (που περιέχει αιθέριο έλαιο πορτοκαλιού και μαλτοδεξτρίνη)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα είναι 24 μήνες.

Η διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 ημέρες.

Ανασυσταθέν εναιώρημα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα 5 mg/ml και 40 mg/5ml (φιαλίδιο 60 ml): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα 50 mg/5 ml (φιαλίδιο 175 ml): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Διατηρείτε το φιαλίδιο καλά κλεισμένο.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) των 60 ml ή 175 ml είτε με πλαστικό πώμα ασφάλειας για παιδιά, είτε με βιδωτό πώμα από αλουμίνιο το οποίο περιέχει λευκή έως υπόλευκη κόνι για πόσιμο εναιώρημα που παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι μετά την ανασύσταση.

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Ένα φιαλίδιο των 60 ml περιέχει 24,4 γραμμάρια κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, ο όγκος του εναιωρήματος είναι 40 ml, παρέχοντας ωφέλιμο όγκο 35 ml.

Ένα φιαλίδιο των 175 ml περιέχει 67,1 γραμμάρια κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, ο όγκος του εναιωρήματος είναι 110 ml, παρέχοντας ωφέλιμο όγκο 100 ml.

Diffucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Ένα φιαλίδιο των 60 ml περιέχει 24,4 γραμμάρια κόνεως για πόσιμο εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, ο όγκος του εναιωρήματος είναι 40 ml, παρέχοντας ωφέλιμο όγκο 35 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Μαζί με το φιαλίδιο των 60 ml παρέχεται επίσης ένα δοσιμετρικό κουτάλι των 5 ml ή/και μία βαθμονομημένη σύριγγα των 5 ml με επιστόμιο/προσαρμογέα φιαλιδίου.

Μαζί με το φιαλίδιο των 175 ml παρέχεται δοσιμετρικό καπάκι.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες ανασύστασης:

Το ανασυσταθέν εναιώρημα θα παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι μετά την ανασύσταση.

Για το φιαλίδιο των 60 ml:

1. Ανακινήστε ελαφρά το φιαλίδιο για να αποκολληθεί η κόνις.
2. Προσθέστε μια μικρή ποσότητα νερού και ανακινήστε έντονα. Προσθέστε νερό ως τη σημειωμένη γραμμή πάνω στο φιαλίδιο (που αντιστοιχεί στην προσθήκη 24 ml νερού).
3. Ανακινήστε καλά το φιαλίδιο για 1 με 2 λεπτά για να σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα.
4. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος εναιωρήματος στην ετικέτα του φιαλιδίου (ο χρόνος ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 μέρες).

Για το φιαλίδιο των 175 ml: (Ισχύουν μόνο αν κυκλοφορεί στη χώρα σας)

1. Ανακινήστε ελαφρά το φιαλίδιο για να αποκολληθεί η κόνις.
2. Μετρήστε 66 ml νερού και προσθέστε τα στο φιαλίδιο.
3. Ανακινήστε καλά για 1 με 2 λεπτά για να σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα.
4. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος εναιωρήματος στην ετικέτα του φιαλιδίου (ο χρόνος ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 μέρες).

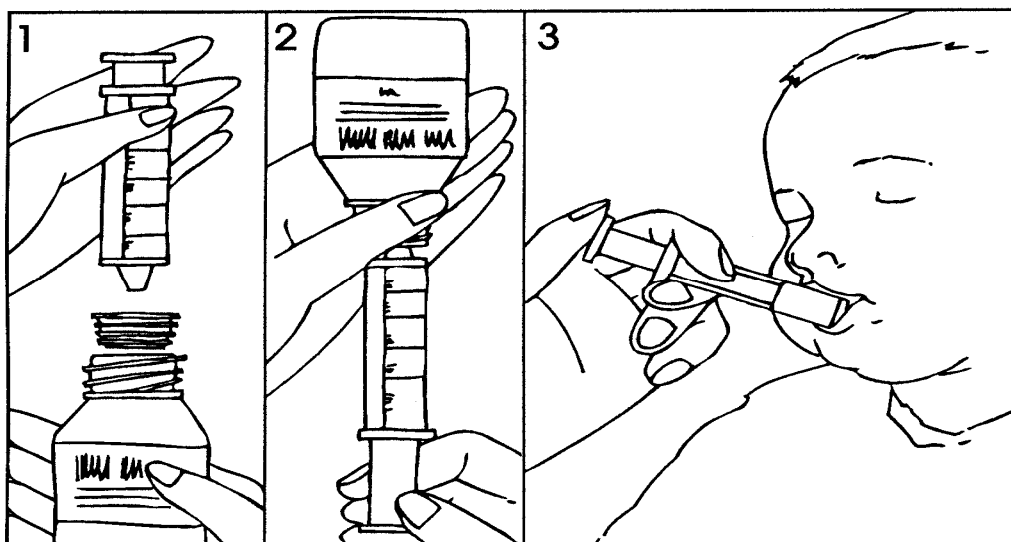
Οδηγίες χρήσης:

Ανακινήστε το κλειστό φιαλίδιο του ανασυσταθέντος εναιωρήματος πριν από κάθε χρήση.

Οδηγίες χρήσης της σύριγγας για παιδιά: (Ισχύουν μόνο αν κυκλοφορεί στη χώρα σας)

Ανακινήστε καλά το έτοιμο εναιώρημα.

1. Ανοίξτε το φιαλίδιο (καπάκι ασφαλείας).
2. Εισάγετε τον προσαρμογέα που έχετε τοποθετήσει στη σύριγγα στο στόμιο του φιαλιδίου (1, 2 - βλέπε Εικόνα 1).
3. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο με τη σύριγγα και αναρροφήστε την ποσότητα εναιωρήματος που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός (Εικόνα 2). Οι υποδιαίρέσεις της σύριγγας αναγράφονται σε ml. Η μέγιστη ημερήσια δόση για ενήλικες δε θα πρέπει να υπερβαίνεται σε παιδιά (βλέπε παράγραφο “Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”).
4. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το φιαλίδιο.
5. Στα μικρότερα παιδιά, το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί απευθείας στο στόμα από τη σύριγγα. Το παιδί θα πρέπει να βρίσκεται σε όρθια θέση κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Τοποθετείστε το άκρο της σύριγγας κοντά στο πλάγιο εσωτερικό τοίχωμα της στοματικής κοιλότητας και πιέστε το έμβολο αργά προς τα κάτω ώστε το εναιώρημα να χυθεί αργά μέσα στο στόμα του παιδιού (Εικόνα 3). Στα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, το εναιώρημα μπορεί να δοθεί με κουτάλι.
6. Ξεπλύνετε τη σύριγγα μετά τη χρήση.
7. Κλείστε το φιαλίδιο με το καπάκι ασφαλείας αφήνοντας τον προσαρμογέα στο στόμιο του φιαλιδίου.



Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος πρέπει να απορριφθεί 28 μέρες μετά την ανασύσταση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {Κράτους Μέλους/ Εθνικού Οργανισμού} [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 25 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 50 mg φλουконаζόλης.
Κάθε 50 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 100 mg φλουконаζόλης.
Κάθε 100 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 200 mg φλουконаζόλης.
Κάθε 200 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 400 mg φλουконаζόλης.

Κάθε ml περιέχει 2 mg φλουконаζόλης.

Έκδοχο: κάθε ml περιέχει επίσης 9 mg χλωριούχου νατρίου (που ισοδυναμεί με 0,154 mmol νατρίου)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Diflucan ενδείκνυται στις παρακάτω μυκητιασικές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία των:

- Κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κοκκιδιοειδομυκητίασης (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Διθητικής καντιντίασης.
- Καντιντίασης των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένων της στοματοφαρυγγικής και οισοφαγικής καντιντίασης, της καντιντουρίας και της χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιντίασης.
- Χρόνιας ατροφικής στοματικής καντιντίασης (στοματίτιδα εξ οδοντοστοιχιών), εάν η οδοντική υγιεινή ή η τοπική θεραπεία δεν είναι επαρκείς.

Το Diflucan ενδείκνυται σε ενήλικες για την προφύλαξη από:

- Υποτροπή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισής της.
- Υποτροπή στοματοφαρυγγικής ή οισοφαγικής καντιντίασης, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής.
- Προφύλαξη από καντινιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία (όπως ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή σε ασθενείς υπό Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Βλαστικών Κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.1)).

Το Diflucan ενδείκνυται σε νεογέννητα βρέφη, βρέφη, νήπια, παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών:

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων (στοματοφαρυγγική, οισοφαγική), της διθητικής καντιντίασης, της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας και για την προφύλαξη από καντινιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως

θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει πριν τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων των καλλιέργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, ωστόσο, αμέσως μετά τη λήψη των ανωτέρω αποτελεσμάτων, η αντιλοιμώδης θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση 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 ή οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείξουν υποχώρηση της ενεργού μυκητιασικής λοίμωξης. Η ανεπαρκής χρονική διάρκεια της θεραπείας δύναται να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργού λοίμωξης.

Ενδείξεις

<u>Ενδείξεις</u>		<u>Δοσολογία</u>	<u>Σύσταση</u>
Κρυπτοκόκκωση	- Θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.	Δόση εφόδου: 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 200 mg έως 400 mg ημερησίως	Συνήθως είναι τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες. Σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 800 mg
	- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής .	200 mg ημερησίως	Επ' αόριστον σε ημερήσια δόση των 200 mg
Κοκκιδιοειδομυκητίαση		200 mg έως 400 mg	11 έως 24 μήνες ή και περισσότερο με βάση τον ασθενή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ημερήσια δόση των 800 mg για κάποιες λοιμώξεις και ειδικά για μηνιγγική νόσο.
Διθητική καντιντίαση		Δόση εφόδου: 800 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 400 mg ημερησίως	Γενικά, η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας της καντινταιμίας είναι για 2 εβδομάδες μετά τα πρώτα αρνητικά αποτελέσματα της καλλιέργειας αίματος και της υποχώρησης των σημείων και συμπτωμάτων που οφείλονται στην καντινταιμία.

Θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες (μέχρι η στοματοφαρυγγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Οισοφαγική καντιντίαση	Δόση εφόδου: 200 mg έως 400 mg την Ημέρα 1 Επόμενη δόση: 100 mg έως 200 mg ημερησίως	14 έως 30 ημέρες (μέχρι η οισοφαγική καντιντίαση να είναι σε ύφεση). Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Καντιντουρία	200 mg έως 400 mg ημερησίως	7 έως 21 ημέρες. Σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.
	- Χρόνια ατροφική καντιντίαση	50 mg ημερησίως	14 ημέρες
	- Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση	50 mg έως 100 mg ημερησίως	Έως 28 ημέρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους βάσει τόσο της σοβαρότητας της λοίμωξης ή της υποκείμενης ανοσοκαταστολής και της λοίμωξης
Πρόληψη υποτροπών της καντιντίασης των βλεννογόνων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής	- Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	100 έως 200 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Διάρκεια της θεραπείας: Επ'αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή
	- Οισοφαγική καντιντίαση	100 mg έως 200 mg ημερησίως ή 200 mg 3 φορές ανά εβδομάδα.	Διάρκεια της θεραπείας: Επ'αόριστον σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή

Προφύλαξη από καντιντιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία		200 mg έως 400 mg	Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει αρκετές ημέρες πριν από την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχιστεί για 7 ημέρες μετά την ανάρρωση από την ουδετεροπενία εφόσον ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξηθεί πάνω από 1000 ανά mm ³ .
---	--	-------------------	--

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες

Η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε «*Νεφρική Δυσλειτουργία*»)

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε χορήγηση άπαξ δόσης του φαρμάκου δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης αυτής. Επί πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των παιδιών), πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση από 50 mg έως 400 mg, βάσει της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης για την ένδειξη. Μετά αυτή την αρχική δόση εφόδου, η ημερήσια δόση (σύμφωνα με τις ενδείξεις) πρέπει να βασίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Ποσοστό συνιστώμενης δόσης
>50	100%
≤ 50 (ασθενείς που δε βρίσκονται σε αιμοδιύλιση)	50%
Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιύλιση	100% μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιύλισης

Οι ασθενείς υπό τακτική αιμοδιύλιση θα πρέπει να λαμβάνουν το 100% της συνιστώμενης δόσης μετά από κάθε αιμοδιύλιση. Τις ημέρες που δεν υπόκεινται σε αιμοδιύλιση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μία μειωμένη δόση σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης τους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η φλουκοναζόλη το Diflucan θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η μέγιστη δοσολογία των 400 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

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

Για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλέπε τη δοσολογία στην παράγραφο «*Νεφρική δυσλειτουργία*». Η φαρμακοκινητική της φλουκοναζόλης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πλήθος με νεφρική ανεπάρκεια (για «Τελειόμηνα νεογνά» που συχνά εμφανίζουν κυρίως νεφρική ανωριμότητα παρακαλώ βλέπε παρακάτω).

Βρέφη, νήπια και παιδιά (από 28 ημερών έως 11 ετών):

<u>Ένδειξη</u>	<u>Δοσολογία</u>	<u>Συστάσεις</u>
- Καντιντίαση των βλεννογόνων	Αρχική δόση: 6 mg/kg Επόμενη δόση: 3 mg/kg ημερησίως	Η αρχική δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί την πρώτη ημέρα για ταχύτερη επίτευξη σταθεροποιημένων επιπέδων στο αίμα
- Διηθητική καντιντίαση -Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	Δόση: 6 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο υποτροπής	Δόση: 6 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου
- Προφύλαξη από <i>Candida</i> σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς	Δόση: 3 έως 12 mg/kg ημερησίως	Εξαρτάται από την έκταση και τη διάρκεια της επαγόμενης ουδετεροπενίας (βλέπε δοσολογία ενηλίκων)

Εφηβοι (από 12 έως 17 ετών)

Ανάλογα με το βάρος και την εφηβική ανάπτυξη, ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει την καταλληλότερη δοσολογία (για τους ενήλικες ή τα παιδιά). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι υψηλότερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Μία δόση των 100, 200 και 400 mg στους ενήλικες αντιστοιχεί σε δόση 3, 6 και 12 mg/kg στα παιδιά για την επίτευξη παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 27 ημερών)

Τα νεογνά αποβάλλουν τη φλουκοναζόλη αργά.

Υπάρχουν λίγα φαρμακοκινητικά δεδομένα για να υποστηρίξουν αυτή τη δοσολογία σε τελειόμηνα νεογνά (βλέπε παράγραφο 5.2).

<u>Ηλικιακή ομάδα</u>	<u>Δοσολογία</u>	<u>Συστάσεις</u>
Τελειόμηνα νεογνά (0 έως 14 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 72 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 72 ώρες
Τελειόμηνα νεογνά (από 15 έως 27 ημερών)	Θα πρέπει να δίνεται η ίδια δόση mg/kg όπως για τα βρέφη, νήπια και παιδιά κάθε 48 ώρες	Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 12 mg/kg κάθε 48 ώρες

Τρόπος χορήγησης

Το Diflucan μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα, είτε με ενδοφλέβια έγχυση, ενώ 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 ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να γίνεται σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει τα 10ml/λεπτό. Το Diflucan φέρεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%) για έγχυση, και κάθε 200 mg (φιαλίδιο των 100 ml) περιέχει 15 mmol Na⁺ και 15 mmol Cl⁻. Δεδομένου ότι το Diflucan διατίθεται σε αραιό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, πρέπει να εξετάζεται ο ρυθμός χορήγησης υγρών σε ασθενείς που απαιτείται περιορισμός λήψεως νατρίου ή υγρών.

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε συγγενή σκευάσματα αζολών ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχά του (βλέπε παράγραφο 6.1).

Η ταυτόχρονη χορήγηση τερφεναδίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Diflucan σε πολλαπλές δόσεις ανά ημέρα των 400 mg ή υψηλότερες με βάση τα αποτελέσματα μελέτης αλληλεπίδρασης πολλαπλών δόσεων. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 όπως η σισαπρίδη, η αστεμιζόλη, η πιμοζίδη, η κινιδίνη και η ερυθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουκοναζόλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής

Η φλουκοναζόλη έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της δερματοφυτίας του τριχωτού της κεφαλής σε παιδιά. Έχει δείξει ότι δεν είναι ανώτερη της γκριζεοφουλβίνης και το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν λιγότερο από 20%. Επομένως το Diflucan δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής.

Κρυπτοκόκκωση

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία της κρυπτοκόκκωσης άλλων περιοχών (π.χ. αναπνευστική και υποδόρια κρυπτοκόκκωση) είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει τις δοσολογικές συστάσεις.

Εν τω βάθει ενδημικές μυκητιάσεις

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης στη θεραπεία άλλων μορφών ενδημικών μυκητιάσεων, όπως της παρακοκκιδιοειδομυκητίασης, της λεμφοδερματικής σποροτρίχωσης και της ιστοπλάσμωσης είναι περιορισμένη, γεγονός που αποτρέπει ειδικές συστάσεις.

Νεφρικό σύστημα

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σύστημα ήπατος και χοληφόρων

Το Diflucan έχει συσχετιστεί με σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενα σοβαρά νοσήματα. Σε περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη φλουκοναζόλη, δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση με την ολική ημερήσια δόση, τη διάρκεια θεραπείας, το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. Η ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με τη 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 εμφάνισης σοβαρότερης ηπατικής βλάβης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για συμπτώματα ενδεικτικά σοβαρής ηπατικής δράσης (σημαντική εξασθένιση, ανορεξία, επίμονη ναυτία, έμετος και ίκτερος). Η θεραπεία με φλουκοναζόλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί έναν ιατρό.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Ορισμένες αζόλες, συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, έχουν συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και *torsades de pointes* σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί Diflucan. Αυτές οι αναφορές περιελάμβαναν βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου, όπως δομική καρδιακή νόσο, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, οι οποίοι μπορεί να συνέβαλαν στην έκβαση.

Το Diflucan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και

τα οποία μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αλοφαντρίνη

Η αλοφαντρίνη έχειδειχθεί ότι παρατείνει το διάστημα QT στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της φλουκοναζόλης με αλοφαντρίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σπάνια, ασθενείς έχουν εμφανίσει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, 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 σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανιστεί εξάνθημα που θεωρείται ότι οφείλεται στη φλουκοναζόλη, πρέπει να διακοπεί η περαιτέρω θεραπεία με το φάρμακο. Αν ασθενείς με διηθητικές/συστηματικές μυκητιάσεις αναπτύξουν εξανθήματα, πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και η θεραπεία με φλουκοναζόλη να διακόπτεται αν εμφανιστούν φυσαλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Υπερευαισθησία

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αναφυλαξία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κυτόχρωμα P450

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Η φλουκοναζόλη είναι επίσης αναστολέας του CYP2C19. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Diflucan και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με μικρό θεραπευτικό εύρος που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4, πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τερφεναδίνη

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως και τερφεναδίνης πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,154 mmol νατρίου ανά ml. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Σισαπρίδη: Έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων *torsades de pointes*, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και σισαπρίδη. Μια μελέτη ελέγχου έδειξε ότι ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης μια φορά την ημέρα και 20 mg σισαπρίδης τέσσερις φορές την ημέρα οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων σισαπρίδης στο πλάσμα και παράταση του διαστήματος QTc. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και σισαπρίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τερφεναδίνη: Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης εξαιτίας της εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών δευτερογενών στην παράταση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που λάμβαναν αντιμυκητιασικές αζόλες και τερφεναδίνη. 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. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός φλουκοναζόλης σε δόσεις των 400 mg ή μεγαλύτερες με τερφεναδίνη (βλέπε

παράγραφο 4.3), ενώ η συγχορήγηση φλουκοναζόλης σε δόσεις χαμηλότερες από 400 mg ημερησίως με τερφεναδίνη πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Αστεμιζόλη: Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης με αστεμιζόλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αστεμιζόλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις αστεμιζόλης στο πλάσμα που προκύπτουν μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αστεμιζόλης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πιμοζίδη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με πιμοζίδη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της πιμοζίδης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις πιμοζίδης στο πλάσμα μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και πιμοζίδης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κινιδίνη: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η συγχορήγηση φλουκοναζόλης με κινιδίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή του μεταβολισμού της κινιδίνης. Η χρήση της κινιδίνης έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QT και, σε σπάνιες περιπτώσεις, σε *torsades de pointes*. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και κινιδίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και ερυθρομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δε συνιστάται η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων:

Αλοφαντρίνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της αλοφαντρίνης, λόγω ανασταλτικής δράσης στο κυτόχρωμα CYP3A4. Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας (παρατεταμένο διάστημα QT, *torsades de pointes*) και, συνεπώς, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων οδηγεί στη λήψη προφυλάξεων και σε προσαρμογές της δόσης:

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φλουκοναζόλη

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

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι όταν η από του στόματος φλουκοναζόλη συγχορηγείται με φαγητό, σιμετιδίνη, αντιόξινα ή σε συνέχεια ολικής ακτινοβολίας του σώματος για μεταμόσχευση μυελού των οστών, δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική διαταραχή της απορρόφησης της φλουκοναζόλης.

Η επίδραση της φλουκοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η φλουκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου 2C9 του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Επίσης, είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19. Επιπρόσθετα με τις παρατηρηθείσες/τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4 όταν συγχορηγούνται με φλουκοναζόλη. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτών των συνδυασμών, ενώ και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ενζυμική ανασταλτική επίδραση της φλουκοναζόλης διατηρείται για 4-5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη λόγω της μακράς ημιπερίόδου ζωής της (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλφεντανύλη: Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη (400 mg) και ενδοφλέβιας αλφεντανύλης (20 µg/kg) σε υγιείς εθελοντές, η AUC₁₀ της αλφεντανύλης διπλασιάστηκε, πιθανόν μέσω αναστολής του CYP3A4. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της αλφεντανύλης.

Αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη δράση της αμιτριπυλίνης και της νοτριπυλίνης. Η 5-νοτριπυλίνη ή/και η S-αμιτριπυλίνη μπορούν να μετρηθούν κατά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας και μετά από μία εβδομάδα. Η δοσολογία της αμιτριπυλίνης/νοτριπυλίνης πρέπει να προσαρμόζεται, ανκριθεί αναγκαίο.

Αμφοτερικίνη Β: Η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και αμφοτερικίνης Β σε μολυσμένα φυσιολογικά και ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: μικρή αθροιστική αντιμυκητιασική δράση σε συστηματική λοίμωξη από *C. albicans*, καμία αλληλεπίδραση σε ενδοκρανιακή λοίμωξη από *Cryptococcus neoformans* και ανταγωνιστική δράση των δύο φαρμάκων σε συστηματική λοίμωξη από *A. fumigatus*. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες είναι άγνωστη.

Αντιπηκτικά: 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, αιματοουρία και μέλαινα) σε συσχέτιση με αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φλουκοναζόλη και βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης παρατάθηκε έως και μέχρι 2 φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης.

Βενζοδιαζεπίνες (βραχείας δράσης), δηλ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη: Μετά την από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η φλουκοναζόλη προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων μιδαζολάμης καθώς και ψυχοκινητικές επιδράσεις. Ταυτόχρονη λήψη 200 mg φλουκοναζόλης και 7,5 mg μιδαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης κατά 3,7 και 2,2 φορές, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης ημερησίως με 0,25 mg τριαζολάμης από του στόματος αύξησε την AUC και τον χρόνο ημιζωής της τριαζολάμης κατά 4,4 και 2,3 φορές, αντίστοιχα. Σε ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη έχουν παρατηρηθεί ενισχυμένες και παρατεταμένες επιδράσεις της τριαζολάμης. Στην περίπτωση που απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να μειωθεί η δοσολογία της βενζοδιαζεπίνης, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Καρβαμαζεπίνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της καρβαμαζεπίνης στον ορό κατά 30%. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από καρβαμαζεπίνη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της καρβαμαζεπίνης ανάλογα με τις μετρήσεις της συγκέντρωσης/επιδράσεις.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Ορισμένοι ανταγωνιστές ασβεστίου (νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη και φελοδιπίνη) μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τη συστηματική έκθεση στους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σελεκοξίμπη: Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης φλουκοναζόλης (200 mg ημερησίως) και σελεκοξίμπης (200 mg), η C_{max} και AUC της σελεκοξίμπης αυξήθηκαν κατά 68% και 134%, αντίστοιχα. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της σελεκοξίμπης κατά το ήμισυ όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη.

Κυκλοφωσφαμίδη: Η συνδυασμένη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και φλουκοναζόλη αυξάνει τόσο τη χολερυθρίνη ορού όσο και την κρεατινίνη ορού. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη τον κίνδυνο αύξησης της χολερυθρίνης ορού και της κρεατινίνης ορού.

Φαιντανύλη: Αναφέρθηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό δηλητηρίασης με φαιντανύλη λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ της φαιντανύλης και της φλουκοναζόλης. Επιπροσθέτως, είχε δειχθεί ότι σε υγιείς εθελοντές η φλουκοναζόλη καθυστέρησε σημαντικά την απέκκριση της φαιντανύλης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φαιντανύλης μπορούν να οδηγήσουν σε αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον πιθανό κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της φαιντανύλης.

Αναστολείς της HMG CoA αναγωγής: Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγείται με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής οι οποίοι μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή από το CYP2C9, όπως η φλουβαστατίνη. Εάν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, ενώ θα πρέπει να παρακολουθείται και η κινάση της κρεατινίνης. Η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθεί εκσεσημασμένη αύξηση της κινάσης της κρεατινίνης ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης.

Ανοσοκατασταλτικά (δηλαδή κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους και τακρόλιμους)

Κυκλοσπορίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση και την AUC της κυκλοσπορίνης. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με 200mg ημερησίως φλουκοναζόλη και κυκλοσπορίνη (2,7 mg/kg/ημέρα), υπήρξε αύξηση της AUC της κυκλοσπορίνης κατά 1,8 φορές. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειώνοντας τη δόση της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη συγκέντρωσή της.

Εβερόλιμους: Παρόλο που δεν μελετήθηκε *in vitro* ή *in vivo*, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του εβερόλιμου στο πλάσμα, μέσω αναστολής του CYP3A4.

Σιρόλιμους: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις του σιρόλιμου στο πλάσμα προφανώς αναστέλλοντας το μεταβολισμό του μέσω του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμόζοντας τη δόση του σιρόλιμου ανάλογα με τις επιδράσεις/μετρήσεις της συγκέντρωσης.

Τακρόλιμους: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου στον ορό έως 5 φορές λόγω της αναστολής του μεταβολισμού του μέσω του CYP3A4 στο έντερο. Δεν προκλήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές μεταβολές κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του τακρόλιμου. Τα αυξημένα επίπεδα τακρόλιμου έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Η δόση του από του στόματος χορηγούμενου τακρόλιμου θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη συγκέντρωσή του.

Λοσαρτάνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της λοσαρτάνης προς το δραστικό της μεταβολίτη (E-31 74) που ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II, ο οποίος παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοσαρτάνη. Θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς η πίεση του αίματος.

Μεθαδόνη: Η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση μεθαδόνης στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Η C_{max} και η AUC της φλουρβιπροφαίνης αυξήθηκαν κατά 23% και 81%, αντίστοιχα, κατά τη συγχωρήγηση με φλουκοναζόλη έναντι της χορήγησης φλουρβιπροφαίνης μόνο. Παρομοίως, η C_{max} και η AUC του φαρμακολογικά ενεργού ισομερούς [S-(+)-ιβουπροφαίνης] αυξήθηκαν κατά 15% και 82%, αντίστοιχα, όταν η φλουκοναζόλη συγχωρηγήθηκε με ρακεμικό μίγμα της ιβουπροφαίνης (400 mg) έναντι της χορήγησης ρακεμικού μίγματος της ιβουπροφαίνης μόνο.

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένα, η φλουκοναζόλη έχει τη δυνατότητα αύξησης της συστηματικής έκθεσης σε άλλα ΜΣΑΦ που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (π.χ., ναπροξένη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη). Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας των ΜΣΑΦ, ενώ μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης τους.

Φαινυτοΐνη: Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της φαινυτοΐνης. Η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης και 250 mg ενδοφλέβιας φαινυτοΐνης, προκάλεσε αύξηση της AUC₂₄ και της C_{min} της φαινυτοΐνης κατά 75% και 128% αντίστοιχα. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα φαινυτοΐνης στον ορό προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα της φαινυτοΐνης.

Πρεδνιζόνη: Υπήρξε μία αναφορά περιστατικού όπου ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και έλαβε πρεδνιζόνη παρουσίασε οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διεκόπη μία τριήμερη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Η διακοπή της φλουκοναζόλης προφανώς ενίσχυσε τη δραστηριότητα του CYP3A4, γεγονός που οδήγησε σε αύξηση του μεταβολισμού της πρεδνιζόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.

Ριφαμπουτίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριφαμπουτίνης στον ορό οδηγώντας σε αύξηση της AUC της ριφαμπουτίνης έως 80%. Υπάρχουν αναφορές ραγοειδίτιδας σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Σε συνδυασμένη θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα συμπτώματα τοξικότητας από ριφαμπουτίνη.

Σακουιναβίρη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει την AUC και την C_{max} της σακουιναβίρης κατά 50% και 55% αντίστοιχα, λόγω της αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού της σακουιναβίρης από το CYP3A4 και της αναστολής της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Η αλληλεπίδραση με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένη. Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης της σακουιναβίρης.

Σουλφονυλουρίες: Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής στον ορό των ταυτόχρονα χορηγούμενων από το στόμα σουλφονυλουριών (π.χ., χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη, τολβουταμίδη) σε υγιείς εθελοντές. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης, συνιστάται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος και κατάλληλη μείωση της δόσης των σουλφονυλουριών.

Θεοφυλλίνη: Σε ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με εικονικό φάρμακο (placebo), η χορήγηση της φλουκοναζόλης σε δόση 200 mg επί 14 ημέρες προκάλεσε μείωση κατά 18% της μέσης τιμής κάθαρσης της θεοφυλλίνης από το πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης ή ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων από τη θεοφυλλίνη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας κατά το χρόνο λήψης της φλουκοναζόλης, η δε θεραπεία πρέπει να τροποποιείται αν εμφανιστούν σημεία τοξικότητας.

Αλκαλοειδή της βίνκα: Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η φλουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των αλκαλοειδών της βίνκα (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) στο πλάσμα και να προκαλέσει νευροτοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να οφείλεται στην ανασταλτική της επίδραση στο CYP3A4.

Βιταμίνη Α: Βάσει μιας αναφοράς περιστατικού σε έναν ασθενή που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία με all-trans ρετινοϊκό οξύ (μία όξινη μορφή της βιταμίνης Α) και φλουκοναζόλη, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ με τη μορφή ψευδοόγκου του εγκεφάλου, ο οποίος εξαφανίστηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίπτωση των συσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ.

Βορικοναζόλη: Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης (400 mg κάθε 12 ώρες την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 12 ώρες για 2,5 ημέρες) και από του στόματος φλουκοναζόλης (400 mg την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 200 mg κάθε 24 ώρες για 4 ημέρες) σε 8 υγιείς άρρενες εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της C_{max} και της AUC_τ της βορικοναζόλης κατά μέσο όρο 57% (90% CI: 20%, 107%) και 79% (90% CI: 40%, 128%), αντίστοιχα. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης.

Ζιδοβουδίνη: Η φλουκοναζόλη αυξάνει τη C_{max} και την AUC της ζιδοβουδίνης κατά 84% και 74%, αντίστοιχα, λόγω μείωσης της από του στόματος κάθαρσης της ζιδοβουδίνης κατά 45% περίπου. Η ημιπερίοδος ζωής της ζιδοβουδίνης παρατάθηκε επίσης κατά περίπου 128% μετά από συνδυασμένη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό φαρμάκων πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ζιδοβουδίνης.

Αζιθρομυκίνη: Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, τριπλά διασταυρούμενη μελέτη σε 18 υγιείς εθελοντές αξιολογήθηκε η επίδραση μιας άπαξ από του στόματος δόσης αζιθρομυκίνης 1200 mg στη φαρμακοκινητική μιας άπαξ από του στόματος δόσης φλουκοναζόλης 800 mg, καθώς και οι επιδράσεις της φλουκοναζόλης στη φαρμακοκινητική της αζιθρομυκίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της φλουκοναζόλης και της αζιθρομυκίνης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Έχουν πραγματοποιηθεί δύο φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. Δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση επί των ορμονικών επιπέδων κατά τη μελέτη χρησιμοποίησης δόσεων 50 mg φλουκοναζόλης, ενώ επί δόσεως του φαρμάκου 200 mg ημερησίως, οι AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης αυξήθηκαν κατά 40% και 24%, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η χρησιμοποίηση πολλαπλών δόσεων φλουκοναζόλης στην ανωτέρω δοσολογία είναι απίθανο να έχει επίδραση επί της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου από του στόματος συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμάκου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από αρκετές εκατοντάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν συνήθεις δόσεις (<200 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης χορηγούμενες άπαξ ή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβryo.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας ωτών, των γιγαντιαίων πρόσθιων πηγών εμβρυακού κρανίου, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της συνόστωσης του βραχιόνιου οστού) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης για τουλάχιστον 3 ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι σαφής.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε υψηλές δόσεις και/ή σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση, εκτός από τους ασθενείς με βαριές και απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Θηλασμός

Η φλουκοναζόλη περνά στο μητρικό γάλα φθάνοντας σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από αυτές του ορού. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχισθεί μετά από μία άπαξ χορήγησης συνήθους δόσης φλουκοναζόλης 200 mg ή λιγότερο. Ο θηλασμός δε συνιστάται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά από υψηλή δόση φλουκοναζόλης.

Γονιμότητα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Diflucan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα ζάλης ή σπασμών (βλέπε παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια που λαμβάνουν Diflucan και θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές εάν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα εμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά (>1/10) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη και εξάνθημα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Diflucan με την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές (>1/10), συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως <1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία	Ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Υπνηλία, αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Σπασμοί, παραισθησία, ζάλη, διαταραχές της γεύσης	Τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Torsade de pointes (βλέπε παράγραφο 4.4), παράταση διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, ναυτία	Δυσκοιλιότητα, δυσπενία, μετεωρισμός, ξηροστομία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Χολόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4), ίκτερος (βλέπε παράγραφο 4.4), χολερυθρίνη αυξημένη (βλέπε	Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλέπε παράγραφο 4.4), ηπατίτιδα (βλέπε

	αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4)	παράγραφο 4.4)	παράγραφο 4.4), ηπατοκυτταρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Φαρμακευτικό εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.4), κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4), κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, (βλέπε παράγραφο 4.4), σύνδρομο Stevens-Johnson (βλέπε παράγραφο 4.4), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλέπε παράγραφο 4.4), δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, πυρετός	

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με Diflucan, ενώ ταυτόχρονα αναφέρθηκαν ψευδαισθήσεις και παρανοϊκή συμπεριφορά.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

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 περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC κατηγοριοποίηση

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζολίου, κωδικός ATC: J02AC01.

Μηχανισμός δράσης

Η φλουκοναζόλη ανήκει στην ομάδα των αντιμυκητιασικών παραγώγων τριαζολίου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-απομεθυλίωσης της λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες. Η συσσώρευση των 14α-μεθυλικών στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια της εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της φλουκοναζόλης. Η φλουκοναζόλη βρέθηκε ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 των μυκήτων από ό,τι για διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P-450 των θηλαστικών.

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 mg έως 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 άπαξ ή πολλαπλές δόσεις 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας αυτής.

Ευαισθησία in vitro

In vitro, η φλουκοναζόλη παρουσιάζει αντιμυκητιασική δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κλινικά συχνών ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans*, *C. parapsilosis* και *C. tropicalis*). Η *C. glabrata* παρουσιάζει ευρύ φάσμα ευαισθησίας, ενώ η *C. krusei* είναι ανθεκτική στη φλουκοναζόλη.

Η φλουκοναζόλη έχει επίσης in vitro δραστηριότητα έναντι του *Cryptococcus neoformans* και του *Cryptococcus gattii*, καθώς και έναντι των ενδημικών ευρωτομυκήτων *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και *Paracoccidioides brasiliensis*.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής

Σε μελέτες σε ζώα, υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των τιμών MIC και της αποτελεσματικότητας έναντι πειραματικών μυκητιάσεων οφειλόμενων σε είδη *Candida*. Σε κλινικές μελέτες, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της AUC και της δόσης της φλουκοναζόλης σε αναλογία περίπου 1:1. Υπάρχει επίσης άμεση, αν και ατελής, σχέση μεταξύ της AUC ή της δόσης και μιας επιτυχούς κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της στοματικής καντιντίασης και, σε μικρότερο βαθμό, της καντινταιμίας. Παρομοίως, υπάρχουν λιγότερες πιθανότητες ίασης των λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη με υψηλότερες MIC στη φλουκοναζόλη.

Μηχανισμός(οι) αντοχής

Τα είδη *Candida* έχουν αναπτύξει έναν αριθμό μηχανισμών αντοχής στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες αζολών. Στελέχη μυκήτων, τα οποία έχουν αναπτύξει έναν ή περισσότερους μηχανισμούς αντοχής, είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) στη φλουκοναζόλη, το οποίο επηρεάζει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα in vivo και κλινικά.

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης με είδη *Candida* εκτός της *C. albicans*, οι οποίες συχνά δεν παρουσιάζουν εγγενή ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (π.χ. *Candida krusei*). Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Όρια ευαισθησίας (σύμφωνα με το EUCAST)

Κατόπιν ανάλυσης των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών (PK/PD) δεδομένων, της ευαισθησίας in vitro και της κλινικής ανταπόκρισης, η EUCAST-AFST (Υποεπιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμυκητιασικούς Παράγοντες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες) καθόρισε τα όρια ευαισθησίας για τη φλουκοναζόλη για τα είδη *Candida* (ρητό έγγραφο της EUCAST για τη φλουκοναζόλη (2007), έκδοση 2). Αυτά χωρίστηκαν, αφενός, σε όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος, προσδιορίστηκαν κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών και, αφετέρου, σε όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος για εκείνα τα είδη τα οποία σχετίζονται πιο συχνά με λοιμώξεις στον άνθρωπο. Αυτά τα όρια ευαισθησίας αναφέρονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Αντιμυκητιασικό	Όρια ευαισθησίας που αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος (S≤/R>)					Όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Φλουκοναζόλη	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Ευαίσθητο, R = Ανθεκτικό

A = Τα όρια ευαισθησίας που δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένο είδος έχουν προσδιοριστεί κυρίως με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές της MIC συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για είδη στα οποία δεν έχουν δοθεί συγκεκριμένα όρια ευαισθησίας.

-- = Ο έλεγχος ευαισθησίας δεν συνιστάται καθώς το είδος δεν αποτελεί καλό στόχο για θεραπεία με το φάρμακο.

IE = Δεν υπάρχουν ικανοποιητικές αποδείξεις ότι το εν λόγω είδος είναι καλός στόχος για θεραπεία με το φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φλουκοναζόλης είναι παρόμοιες κατόπιν χορήγησής της από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Απορρόφηση

Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλώς μετά από 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 από το στόμα δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες πυκνότητες στο αίμα επί νήστεως ατόμου επιτυγχάνονται μετά από 0,5-1,5 ώρες μετά τη χορήγησή της. Οι πυκνότητες στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τη δόση. Μετά από 4-5 ημέρες χορήγησης φλουκοναζόλης άπαξ ημερησίως, προσεγγίζεται το 90% των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η χορήγηση δόσης εφόδου την πρώτη ημέρα, διπλάσιας της συνήθους ημερήσιας δόσης, συντελεί ώστε να επιτυγχάνονται πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες περίπου προς το 90% των σταθεροποιημένων επιπέδων αυτού κατά τη δεύτερη ημέρα χορήγησης.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου ίσος προς την ολική ποσότητα του ύδατος στον οργανισμό. Η δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρή (11-12%).

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

Υψηλές συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο δέρμα, υψηλότερες των συγκεντρώσεων του ορού, επιτυγχάνονται στην κερατίνη στοιβάδα, στην επιδερμίδα/δερμίδα και στους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στοιβάδα. Με δόσεις 50 mg άπαξ ημερησίως, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης μετά από 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, ενώ η φλουκοναζόλη εξακολουθούσε να είναι μετρήσιμη σε δείγματα νυχιών 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Βιομετατροπή

Η φλουκοναζόλη μεταβολίζεται σε μικρό μόνο βαθμό. Από μία ραδιενεργό δόση, μόνο το 11% απεκκρίνεται σε αλλοιωμένη μορφή στα ούρα. Η φλουκοναζόλη είναι εκλεκτικός αναστολέας των ισοενζύμων CYP2C9 και CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5). Επίσης, η φλουκοναζόλη είναι αναστολέας του ισοενζύμου CYP2C19.

Απέκκριση

Η ημιπερίοδος αποβολής της φλουκοναζόλης από το πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι οι νεφροί, ενώ 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 αποβολής από το πλάσμα παρέχει τη δυνατότητα για θεραπεία άπαξ δόσεως στην κολπική καντιντίαση και για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και μία φορά την εβδομάδα για τις υπόλοιπες ενδείξεις.

Φαρμακοκινητική στη νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GRF < 20 ml/min), ο χρόνος ημισείας ζωής αυξήθηκε από 30 σε 98 ώρες. Επομένως, χρειάζεται μείωση της δόσης. Η φλουκοναζόλη απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και, σε μικρότερο βαθμό, με περιτοναϊκή κάθαρση. Μετά από εφαρμογή αιμοδιύλισης επί 3 ώρες, περίπου 50% της φλουκοναζόλης αποβάλλεται από το αίμα.

Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Φαρμακοκινητικά δεδομένα εκτιμήθηκαν σε 113 παιδιατρικούς ασθενείς σε 5 μελέτες: 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν άπαξ δόσεις, 2 μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις και μία μελέτη που διεξήχθη σε πρόωρα νεογνά. Τα δεδομένα από μία μελέτη δεν ήταν ερμηνεύσιμα λόγω αλλαγών στη φαρμακοτεχνική μορφή σε κάποιο σημείο στη διάρκεια της μελέτης. Επιπρόσθετα δεδομένα ήταν διαθέσιμα από μία μελέτη παρηγορητικής χρήσης.

Κατόπιν χορηγήσεως 2-8 mg/kg 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 άπαξ χορήγηση βρέθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ήταν υψηλότερος φτάνοντας τις 24 ώρες περίπου. Αυτός είναι συγκρίσιμος με τον χρόνο ημιζωής για την αποβολή της φλουκοναζόλης από το πλάσμα ύστερα από άπαξ 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 κήσεως 28 εβδομάδες, η μέση ηλικία κατά την πρώτη δόση ήταν 24 ώρες (εύρος τιμών 9-36 ώρες) και το μέσο βάρος κατά τη γέννηση ήταν 0,9 kg (εύρος τιμών 0,75-1,10 kg). Επτά ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Ο μέγιστος αριθμός δόσεων ήταν πέντε ενδοφλέβιες εγχύσεις φλουκοναζόλης των 6 mg/kg, οι οποίες χορηγούνταν 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) τη 13^η ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (μg·h/ml) ήταν 271 (εύρος τιμών 173-385) την 1^η ημέρα, αυξήθηκε, κατά μέσο όρο, σε 490 (εύρος τιμών 292-734) την 7^η ημέρα και μειώθηκε, κατά μέσο όρο, σε 360 (εύρος τιμών 167-566) τη 13^η ημέρα. Ο όγκος κατανομής (ml/kg) ήταν 1183 (εύρος τιμών 1070-1470) την 1^η ημέρα και αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στα 1184, κατά μέσο όρο, (εύρος τιμών 510-2130) την 7^η ημέρα και στα 1328 (εύρος τιμών 1040-1680) τη 13^η ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε υπερήλικες

Διεξήχθη μία φαρμακοκινητική μελέτη σε 22 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν μία άπαξ δόση 50 mg φλουκοναζόλης από το στόμα. Δέκα από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα διουρητικά. Η C_{max} ήταν 1,54 $\mu\text{g/ml}$ και επιτεύχθηκε 1,3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέση AUC ήταν $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 46,2 ώρες. Αυτές οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων είναι υψηλότερες από ανάλογες τιμές που αναφέρθηκαν για υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές. Η συγχορήγηση διουρητικών δεν μετέβαλλε σημαντικά την AUC ή τη C_{max} . Επιπροσθέτως, η κάθαρση κρεατινίνης (74 ml/min), το ποσοστό του φαρμάκου που ανακτήθηκε αναλλοίωτο στα ούρα (0-24 h, 22%) και οι εκτιμήσεις της νεφρικής κάθαρσης της φλουκοναζόλης (0,124 ml/min/kg) για τους υπερήλικες κυμαινόταν, σε γενικές γραμμές, σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα των εθελοντών νεαρής ηλικίας. Συνεπώς, η μεταβολή της διάθεσης της φλουκοναζόλης στους υπερήλικες φαίνεται πως συνδέεται με χαρακτηριστικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στη συγκεκριμένη ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Οι επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε επίπεδα έκθεσης επαρκώς μεγαλύτερα από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

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, παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων.

Τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα

Η φλουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων, στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος ημερήσιες δόσεις των 5, 10 ή 20 mg/kg ή παρεντερικές δόσεις των 5, 25 ή 75 mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο έμβρυο σε δόσεις των 5 ή 10 mg/kg, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των ανατομικών παραλλαγών στο έμβρυο (υπεράριθμες πλευρές, διάταση της νεφρικής πυέλου) και καθυστέρηση της οστεοποίησης σε δόσεις των 25 και 50 mg/kg και υψηλότερες δόσεις. Σε δόσεις που κυμαίνονται από 80 mg/kg έως 320 mg/kg, αυξήθηκε η εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους, ενώ οι ανωμαλίες στο έμβρυο περιλάμβαναν κυματοειδείς πλευρές, λυκόστομα και ανώμαλη οστεοποίηση του κρανίου και του προσώπου.

Η έναρξη του τοκετού καθυστέρησε ελαφρώς με από του στόματος δόσεις των 20 mg/kg και παρατηρήθηκαν σε μερικά έγκυα πειραματόζωα δυστοκία και παράταση του τοκετού με δόσεις των 20 mg/kg και 40 mg/kg ενδοφλεβίως. Οι διαταραχές του τοκετού φάνηκαν από την ελαφρά αύξηση του αριθμού των ζώων που γεννήθηκαν νεκρά και τη μείωση του αριθμού των νεογνών που επιβίωσαν σε αυτά τα δοσολογικά επίπεδα. Οι επιπτώσεις στον τοκετό των αρουραίων είναι σύμφωνες με την ειδική για το συγκεκριμένο είδος πειραματόζωων μείωση των οιστρογόνων που προκαλείται από υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης. Τέτοια ορμονική αλλαγή δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Γυάλινα φιαλίδια: 5 έτη.

Πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC: 18 μήνες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για άπαξ χορήγηση. Μετά το πρώτο άνοιγμα, τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να απορρίπτεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Γυάλινα φιαλίδια: Μην καταψύχετε.

Πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

Από μικροβιολογικής απόψεως, τα αραιωμένα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα είναι πάνω από 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο έγχυσης τύπου I με σφραγισμένο ελαστικό πώμα και καπάκια αλουμινίου.

Πλαστικοποιημένος σάκος από PVC.

Συσκευασίες:

Γυάλινα φιαλίδια των 30, 50, 100 ή 250 ml.

1, 5, 10 ή 20 πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

- α) Διάλυμα Δεξτρόζης 5% και 20%
- β) Διάλυμα Ringer's
- γ) Διάλυμα Hartmann's
- δ) Διάλυμα χλωριούχου καλίου σε δεξτρόζη
- ε) Διάλυμα διτανθρακικού νατρίου 4,2% και 5%
- στ) Aminosyn 3,5%
- ζ) Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%)
- η) Dialaflex (διάλυμα διαπεριτοναϊκής κάθαρσης 6,36%)

Η φλουκοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια με ένα από τα παραπάνω αναφερόμενα διαλύματα. Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί ειδικές ασυμβατότητες, εν τούτοις δεν συνιστάται η ανάμιξη της φλουκοναζόλης με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο προ της ενδοφλέβιας έγχυσης.

Το διάλυμα για έγχυση προορίζεται για άπαξ χορήγηση μόνο.

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται κάτω από άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και δυσχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν είναι διαυγές και ελεύθερο σωματιδίων.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {Κράτους Μέλους/
Εθνικού Οργανισμού} [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ (καψάκια)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg σκληρό καψάκιο
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg φλουκοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 σκληρό καψάκιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΕΣ (καψάκια)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg σκληρό καψάκιο
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (καψάκια)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 50 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 100 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 200 mg σκληρά καψάκια
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg φλουκοναζόλης.
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg φλουκοναζόλης.
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg φλουκοναζόλης.
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg φλουκοναζόλης.

6.1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκιο σκληρό.
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ή 500 σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ
--

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}
<{Τηλέφωνο}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 50 mg
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 100 mg
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 150 mg
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 200 mg
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΕΣ (καψάκια)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) 50 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) 100 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) 150 mg σκληρά καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) 200 mg σκληρά καψάκια
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (5 mg/ml πόσιμο διάλυμα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα
[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg φλουκοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σακχαρόζη, γλυκερόλη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα.
1 φιαλίδιο - 150 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάστημα έως 30 ημέρες.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (5 mg/ml πόσιμο διάλυμα)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 5 mg φλουκοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σακχαρόζη και γλυκερόλη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο - 150 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ
Μετά το πρώτο άνοιγμα, το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάστημα έως 30 ημέρες.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα – φιαλίδια των 60 ml και 175 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα [Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 10 mg φλουκοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σακχαρόζη.

Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

1 φιαλίδιο – εναιώρημα 35 ml μετά την ανασύσταση

1 φιαλίδιο – εναιώρημα 100 ml μετά την ανασύσταση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση μετά την ανασύσταση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**ΛΗΞΗ**

Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος πρέπει να απορριφθεί 28 μέρες μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (φιαλίδιο 60 ml): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (φιαλίδιο 175 ml): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Διατηρείτε το φιαλίδιο καλά κλεισμένο.

Ανασυσταθέν εναιώρημα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 10 mg/ml

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα – φιαλίδια των 60 ml και 175 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το 1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 10 mg φλουκοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σακχαρόζη.

Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

1 φιαλίδιο – εναιώρημα 35 ml μετά την ανασύσταση

1 φιαλίδιο – εναιώρημα 100 ml μετά την ανασύσταση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Για χορήγηση από το στόμα μετά την ανασύσταση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος πρέπει να απορριφθεί 28 μέρες μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

(Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (φιαλίδιο 60 ml): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης.

(Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (φιαλίδιο 175 ml): Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Διατηρείτε το φιαλίδιο καλά κλεισμένο.

Ανασυσταθέν εναιώρημα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ (40 mg/ ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα – φιαλίδιο των 60 ml)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Diflucan και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το 1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 40 mg φλουκοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σακχαρόζη.

Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

1 φιαλίδιο – εναιώρημα 35 ml μετά την ανασύσταση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Για χορήγηση από το στόμα μετά την ανασύσταση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος πρέπει να απορριφθεί 28 μέρες μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Διατηρείτε το φιαλίδιο καλά κλεισμένο.

Ανασυσταθέν εναιώρημα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Diflucan και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 40 mg/ml
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα – φιαλίδιο των 60 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε παράρτημα I) 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το 1 ml ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 40 mg φλουκοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σακχαρόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.
1 φιαλίδιο – εναιώρημα 35 ml μετά την ανασύσταση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για χορήγηση από το στόμα μετά την ανασύσταση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος πρέπει να απορριφθεί 28 μέρες μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

(Κόνις για πόσιμο εναιώρημα) Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Διατηρείτε το φιαλίδιο καλά κλεισμένο.

Ανασυσταθέν εναιώρημα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (Ε.Φ. γυάλινα φιαλίδια των 30, 50 100 ή 250 ml, πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC των 100 και 200 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 2 mg φλουκοναζόλης.

Κάθε 25 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 50 mg φλουκοναζόλης

Κάθε 50 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 100 mg φλουκοναζόλης

Κάθε 100 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 200 mg φλουκοναζόλης

Κάθε 200 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 400 mg φλουκοναζόλης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο – διάλυμα 25 ml

1 φιαλίδιο – διάλυμα 50 ml

1 φιαλίδιο – διάλυμα 100 ml

1 φιαλίδιο – διάλυμα 200 ml

5, 10, 20 πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC – διάλυμα 100 ml

5, 10, 20 πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC – διάλυμα 200 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

(Τυάλινα φιαλίδια) Μην καταψύχετε.

(Πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC) Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ (Ε.Φ. γυάλινα φιαλίδια των 50, 100 ή 250 ml, πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC των 100 και 200 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diflucan και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 2 mg φλουκοναζόλης.

Κάθε 50 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 100 mg φλουκοναζόλης

Κάθε 100 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 200 mg φλουκοναζόλης

Κάθε 200 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 400 mg φλουκοναζόλης

6.1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο – διάλυμα 50 ml

1 φιαλίδιο – διάλυμα 100 ml

1 φιαλίδιο – διάλυμα 200 ml

1 πλαστικοποιημένος σάκος από PVC – διάλυμα 100 ml

1 πλαστικοποιημένος σάκος από PVC – διάλυμα 200 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

(Γυάλινα φιαλίδια) Μην καταψύχετε.
(Πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC) Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ (Ε.Φ. - γυάλινο φιαλίδιο των 30 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Diflucan και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουκοναζόλη

Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Διάλυμα 25 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg καψάκιο
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
φλουκοναζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Diflucan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Diflucan
3. Πώς να πάρετε το Diflucan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Diflucan
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIFLUCAN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Diflucan ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται “αντιμυκητιασικά”. Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες. Η συχνότερη αιτία των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι ένας ζυμομύκητας που ονομάζεται *Candida*.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων, λοίμωξης του κόλπου ή του πέους.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Μην πάρετε το Diflucan

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στη φλουκοναζόλη, σε άλλα φάρμακα που έχετε λάβει για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Diflucan. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή.
- εάν λαμβάνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (αντιισταμινικά φάρμακα για αλλεργίες).
- εάν λαμβάνετε σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές)
- εάν λαμβάνετε πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών)
- εάν λαμβάνετε κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών)
- εάν λαμβάνετε ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Diflucan

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν

- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- πάσχετε από καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού

- έχετε παθολογικά επίπεδα καλίου, ασβεστίου ή μαγνησίου στο αίμα σας
- αναπτύξετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή).

Παιδιά

Παρόλο που αυτό το φάρμακο είναι για ενήλικες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους (από 12 έως 17 ετών) εάν η θεραπεία είναι απαραίτητη και δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Θα πρέπει να λαμβάνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στους ενήλικες.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παίρνετε αστεμιζόλη, τερφιναδίνη (ένα αντισταμινικό για τη θεραπεία των αλλεργιών), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών), κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών) ή ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων), καθώς απαγορεύεται η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων με Diflucan (βλέπε παράγραφο «Μην πάρετε το Diflucan»).

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Diflucan.

Φροντίστε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη ή ριφαμπουτίνη (αντιβιοτικά για λοιμώξεις)
- αλφεντανύλη, φαιντανύλη (χρησιμοποιούνται ως αναισθητικά)
- αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη (χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά)
- αμφοτερικίνη Β, βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- φάρμακα που αραιώνουν το αίμα για την πρόληψη θρομβώσεων (βαρφαρίνη ή άλλα συναφή φάρμακα)
- βενζοδιαζεπίνες (μιδαζολάμη, τριαζολάμη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για το άγχος
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των σπασμών)
- νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη και λοσαρτάνη (για την υπέρταση - υψηλή αρτηριακή πίεση)
- κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους ή τακρόλιμους (για την πρόληψη της απόρριψης των μοσχευμάτων)
- κυκλοφωσφαμίδη, αλκαλοειδή της βίνκα (βινκριστίνη, βινβλαστίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και φλουβαστατίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για τον πόνο)
- σελεκοξίμπη, φλουρβιπροφαίνη, ναπροξένη, ιβουπροφαίνη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ])
- από του στόματος αντισυλληπτικά
- πρεδνιζόνη (στεροειδές)
- ζιδοβουδίνη, γνωστό και ως AZT, και σακουιναβίρη (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV)
- αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη ή τολβουταμίδη
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του άσθματος)
- βιταμίνη Α (συμπλήρωμα διατροφής)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Λήψη του Diflucan με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε το φάρμακό σας με ή χωρίς φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Δεν πρέπει να πάρετε το Diflucan ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν ζάλη ή σπασμοί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Diflucan

Αυτό το φάρμακο περιέχει μια μικρή ποσότητα λακτόζης (ένα σάκχαρο του γάλακτος). Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το καψάκιο καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

Ενήλικες

150 mg ως άπαξ δόση

Μερικές φορές οι γιατροί χορηγούν διαφορετικές δόσεις από την παραπάνω. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Υπερήλικες

Θα πρέπει να χορηγείται η συνήθης δόση για ενήλικες.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Θα πρέπει να χορηγείται η συνήθης δόση για ενήλικες.

Πόσο γρήγορα θα αρχίσει να δρα η θεραπεία;

Κολπική καντιντίαση

Η λοίμωξή σας θα πρέπει να αρχίσει να υποχωρεί μέσα σε λίγες ημέρες. Μερικές γυναίκες μάλιστα παρατηρούν βελτίωση από την πρώτη ημέρα.

Αν η λοίμωξή σας δεν υποχωρήσει μέσα σε λίγες ημέρες, θα πρέπει να επισκεφτείτε ξανά το γιατρό σας.

Καντιτιασική λοίμωξη του πέους

Η λοίμωξή σας θα πρέπει να αρχίσει να υποχωρεί μέσα σε λίγες ημέρες αλλά μπορεί να χρειαστεί και μία εβδομάδα.

Αν η λοίμωξή σας δεν υποχωρήσει μέσα σε μία εβδομάδα, θα πρέπει να επισκεφτείτε ξανά το γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Diflucan από την κανονική

Η λήψη πολλών καψακίων ταυτόχρονα μπορεί να σας προκαλέσει αδιαθεσία. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου αμέσως. Τα συμπτώματα μίας πιθανής υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν το να ακούτε, να βλέπετε, να αισθάνεστε και να σκέφτεστε πράγματα που δεν είναι πραγματικά (ψευδαίσθηση και παρανοϊκή συμπεριφορά). Συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Diflucan

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Αν όμως πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Diflucan μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι παρουσιάζουν **αλλεργικές αντιδράσεις** παρόλο που σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

- ξαφνικές κρίσεις συριγμού, δυσκολία στην αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος
- οίδημα των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλιών
- φαγούρα σε όλο το σώμα, κοκκίνισμα του δέρματος ή κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες
- δερματικό εξάνθημα
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως φλυκταινώδες εξάνθημα (το οποίο μπορεί να προσβάλει το στόμα και τη γλώσσα).

Το Diflucan μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ σας. Τα σημεία των ηπατικών προβλημάτων περιλαμβάνουν:

- κόπωση
- απώλεια της όρεξης
- έμετος
- κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος)

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί, σταματήστε να παίρνετε το Diflucan και **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Επιπλέον, εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100 αναφέρονται παρακάτω:

- κεφαλαλγία

- δυσφορία του στομάχου, διάρροια, τάση προς έμετο, έμετος
- διαταραχή των δεικτών ηπατικής λειτουργίας
- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 αναφέρονται παρακάτω:

- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία και λαχάνιασμα
- μειωμένη όρεξη
- αϋπνία, υπνηλία
- σπασμοί, ζάλη, αίσθημα νυγμών, τσιμπήματος, κεντρίσματος ή μουδιάσματος, διαταραχές της αίσθησης της γεύσης
- δυσκοιλιότητα, δυσκολία στην πέψη, μετεωρισμός, ξηροστομία
- μυϊκός πόνος
- ηπατική βλάβη και κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- πομποί, φλύκταινες (κνίδωση), φαγούρα, αυξημένη εφίδρωση
- κούραση, γενικευμένο αίσθημα κακουχίας, πυρετός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000 αναφέρονται παρακάτω:

- χαμηλότερα από το φυσιολογικό λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και αιμοπετάλια, τα οποία συμβάλλουν στη διακοπή της αιμορραγίας
- ερυθρός ή πορφυρός δυσχρωματισμός του δέρματος ο οποίος μπορεί να προκληθεί από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, άλλες μεταβολές των κυττάρων του αίματος
- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, λιπιδίων στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ρίγος
- μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή του καρδιακού ρυθμού
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικές αντιδράσεις (μερικές φορές σοβαρές), που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση του δέρματος, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οίδημα των χειλιών ή του προσώπου
- τριχόπτωση

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DIFLUCAN

- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Diflucan μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Diflucan

- Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.
- Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg φλουκοναζόλη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο καψακίου: μονοϋδρική λακτόζη, άμυλο αραβοσίτου, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο και λαουρυλοθειικό νάτριο.

Σύνθεση του περιβλήματος του καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171) και κυανό (E131)

Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκας βερνίκι, μαύρο οξείδιο του σιδήρου, N-βουτυλική αλκοόλη, άνυδρη αλκοόλη, αποσταγμένο νερό, προπυλενογλυκόλη, βιομηχανική μεθυλιωμένη αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, διάλυμα πυκνής αμμωνίας, υδροξείδιο καλίου

Εμφάνιση του Diflucan και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα σκληρά καψάκια Diflucan 150 mg έχουν τυρκουάζ-μπλε κύριο μέρος και τυρκουάζ-μπλε κάλυμμα και φέρουν τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “FLU-150” και “Pfizer”.
- Το Diflucan κυκλοφορεί σε συσκευασία κυψέλης (blister) που περιέχει ένα καψάκιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {ΚΑΚ/Εθνικού Οργανισμού}: [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 50 mg καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 100 mg καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 150 mg καψάκια
Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 200 mg καψάκια

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
φλουκοναζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Diflucan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Diflucan
3. Πώς να πάρετε το Diflucan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Diflucan
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIFLUCAN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Diflucan ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται “αντιμυκητιασικά”. Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της μετάδοσης μίας καντιντιασικής λοίμωξης. Η συχνότερη αιτία των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι ένας ζυμομύκητας που ονομάζεται *Candida*.

Ενήλικες

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα – μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση – μία ασθένεια του βρογχοπνευμονικού συστήματος
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα, σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα
- Καντιντίαση των βλενογόννων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλγος του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας
- Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων - λοίμωξη του κόλπου ή του πέους
- Δερματικές λοιμώξεις - π.χ., "πόδι του αθλητή", δερματοφυτία, δερματοφυτία μηρογεννητικών πτυχών, λοίμωξη των νυχιών.

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας
- για την πρόληψη της υποτροπής της καντιντίας των βλενογόννων
- για τη μείωση της επανεμφάνισης της κολπικής καντιντίας

- για την πρόληψη της μετάδοσης μίας λοίμωξης που προκαλείται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά).

Παιδιά και έφηβοι (0 έως 17 ετών)

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Καντιντίαση των βλεννογόνων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα, σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα.
- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα – μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά).
- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Μην πάρετε το Diflucan

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στη φλουκοναζόλη, σε άλλα φάρμακα που έχετε λάβει για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Diflucan. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή.
- εάν λαμβάνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (αντιισταμινικά φάρμακα για αλλεργίες).
- εάν λαμβάνετε σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές)
- εάν λαμβάνετε πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών)
- εάν λαμβάνετε κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών)
- εάν λαμβάνετε ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Diflucan

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν:

- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- πάσχετε από καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού
- έχετε παθολογικά επίπεδα καλίου, ασβεστίου ή μαγνησίου στο αίμα σας
- αναπτύξετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή)

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παίρνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (ένα αντιισταμινικό για τη θεραπεία των αλλεργιών), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών), κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών) ή ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων), καθώς απαγορεύεται η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων με Diflucan (βλέπε παράγραφο «Μην πάρετε το Diflucan»).

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Diflucan. Φροντίστε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη ή ριφαμπουτίνη (αντιβιοτικά για λοιμώξεις)
- αλφεντανύλη, φαιντανύλη (χρησιμοποιούνται ως αναισθητικά)
- αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη (χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά)
- αμφοτερικίνη Β, βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)

- φάρμακα που αραιώνουν το αίμα για την πρόληψη θρομβώσεων (βαρφαρίνη ή άλλα συναφή φάρμακα)
- βενζοδιαζεπίνες (μιδαζολάμη, τριαζολάμη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για το άγχος
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των σπασμών)
- νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη και λοσαρτάνη (για την υπέρταση - υψηλή αρτηριακή πίεση)
- κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους ή τακρόλιμους (για την πρόληψη της απόρριψης των μοσχευμάτων)
- κυκλοφωσφαμίδη, αλκαλοειδή της βίνκα (βινκριστίνη, βινβλαστίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και φλουβαστατίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για τον πόνο)
- σελεκοξίμπη, φλουρβιπροφαίνη, ναπροξένη, ιβουπροφαίνη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ])
- από του στόματος αντισυλληπτικά
- πρεδνιζόνη (στεροειδές)
- ζιδοβουδίνη, γνωστό και ως AZT, και σακουιναβίρη (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV)
- αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη ή τολβουταμίδη
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του άσθματος)
- βιταμίνη Α (συμπλήρωμα διατροφής)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Λήψη του Diflucan με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε το φάρμακό σας με ή χωρίς φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Δεν πρέπει να πάρετε το Diflucan ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν ζάλη ή σπασμοί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Diflucan

Αυτό το φάρμακο περιέχει μια μικρή ποσότητα λακτόζης (ένα σάκχαρο του γάλακτος). Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το καψάκιο καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Είναι καλύτερο να παίρνετε τα καψάκια την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Παρακάτω αναφέρονται οι συνήθειες δόσεις αυτού του φαρμάκου για διάφορες λοιμώξεις:

Ενήλικες

Κατάσταση	Δόση
Για τη θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 6 έως 8 εβδομάδες ή περισσότερο, αν χρειαστεί. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για την πρόληψη υποτροπής κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	200 mg μία φορά ημερησίως μέχρι να σας πει ο γιατρός να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της κοκκιδιοειδομυκητιάσης	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για διάστημα που κυμαίνεται από 11 έως και 24 μήνες ή περισσότερο εάν απαιτείται. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για τη θεραπεία των εν τω βάθει μυκητιάσεων που προκαλούνται από <i>Candida</i>	800 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 400 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία των λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλγος του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας	200 mg έως 400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg έως 200 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων – η δόση εξαρτάται από τη θέση της λοίμωξης	50 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 7 έως 30 ημέρες, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για την πρόληψη λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα	100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως, ή 200 mg 3 φορές την εβδομάδα, για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη
Για τη θεραπεία της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων	150 mg ως άπαξ δόση
Για τη μείωση της επανεμφάνισης της κολπικής καντιντίασης	150 mg κάθε τρίτη ημέρα για συνολικά 3 δόσεις (ημέρα 1, 4 και 7) και μετά μία φορά την εβδομάδα για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη
Για τη θεραπεία των μυκητιάσεων του δέρματος και των νυχιών	Ανάλογα με τη θέση της λοίμωξης 50 mg μία φορά ημερησίως, 150 mg μία φορά την εβδομάδα, 300 mg έως 400 mg μία φορά την εβδομάδα για 1 έως 4 εβδομάδες (η θεραπεία για το "πόδι του αθλητή" μπορεί να διαρκέσει έως 6 εβδομάδες, ενώ η θεραπεία της λοίμωξης των νυχιών έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί από υγιές)
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά)	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη

Έφηβοι από 12 έως 17 ετών

Θα πρέπει να λαμβάνετε τη δόση που σας έχει χορηγήσει ο γιατρός σας (δοσολογία είτε για ενήλικες, είτε για παιδιά).

Παιδιά έως 11 ετών

Η μέγιστη δόση για παιδιά είναι 400 mg ημερησίως.

Η δόση θα υπολογίζεται με βάση το βάρος του παιδιού σε κιλά.

Κατάσταση	Ημερήσια δόση
Λοιμώξεις των βλενογόννων και του φάρυγγα που προκαλούνται από <i>Candida</i> – η δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από τη βαρύτητα και τη θέση της λοίμωξης	3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (την πρώτη ημέρα μπορούν να χορηγηθούν 6 mg ανά κιλό σωματικού βάρους)
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή εν τω βάθει μυκητιάσεις που προκαλούνται από <i>Candida</i>	6 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό τους σύστημα δε λειτουργεί σωστά)	3 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 0 έως 4 εβδομάδων

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 3 έως 4 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 48 ώρες.

Χρήση σε παιδιά μικρότερα των 2 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 72 ώρες.

Μερικές φορές οι γιατροί χορηγούν διαφορετικές δόσεις από τις παραπάνω. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Υπερήλικες

Θα πρέπει να χορηγείται η συνήθης δόση για ενήλικες εκτός και αν έχετε νεφρικά προβλήματα.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Ο γιατρός σας ίσως αποφασίσει να σας αλλάξει τη δόση, ανάλογα με τη νεφρική σας λειτουργία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Diflucan από την κανονική

Η λήψη πολλών καψακίων ταυτόχρονα μπορεί να σας προκαλέσει αδιαθεσία. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου αμέσως. Τα συμπτώματα μίας πιθανής υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν το να ακούτε, να βλέπετε, να αισθάνεστε και να σκέφτεστε πράγματα που δεν είναι πραγματικά (ψευδαίσθηση και παρανοϊκή συμπεριφορά). Συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Diflucan

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Αν όμως πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Diflucan μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι παρουσιάζουν **αλλεργικές αντιδράσεις** παρόλο που σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, **ειλημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

- ξαφνικές κρίσεις συριγμού, δυσκολία στην αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος
- οίδημα των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλιών
- φαγούρα σε όλο το σώμα, κοκκίνισμα του δέρματος ή κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες
- δερματικό εξάνθημα
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως φλυκταινώδες εξάνθημα (το οποίο μπορεί να προσβάλει το στόμα και τη γλώσσα).

Το Diflucan μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ σας. Τα σημεία των ηπατικών προβλημάτων περιλαμβάνουν:

- κόπωση
- απώλεια της όρεξης
- έμετος
- κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος)

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί, σταματήστε να παίρνετε το Diflucan και **ειλημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Επιπλέον, εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ειλημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100 αναφέρονται παρακάτω:

- κεφαλαλγία
- δυσφορία του στομάχου, διάρροια, τάση προς έμετο, έμετος
- διαταραχή των δεικτών ηπατικής λειτουργίας
- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 αναφέρονται παρακάτω:

- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία και λαχάνιασμα
- μειωμένη όρεξη
- αϋπνία, υπνηλία
- σπασμοί, ζάλη, αίσθημα νυγμών, τσιμπήματος, κεντρίσματος ή μουδιάσματος, διαταραχές της αίσθησης της γεύσης
- δυσκοιλιότητα, δυσκολία στην πέψη, μετεωρισμός, ξηροστομία
- μυϊκός πόνος
- ηπατική βλάβη και κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- πομποί, φλύκταινες (κνίδωση), φαγούρα, αυξημένη εφίδρωση
- κούραση, γενικευμένο αίσθημα κακουχίας, πυρετός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000 αναφέρονται παρακάτω:

- χαμηλότερα από το φυσιολογικό λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και αιμοπετάλια, τα οποία συμβάλλουν στη διακοπή της αιμορραγίας
- ερυθρός ή πορφυρός δυσχρωματισμός του δέρματος ο οποίος μπορεί να προκληθεί από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, άλλες μεταβολές των κυττάρων του αίματος

- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, λιπιδίων στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ρίγος
- μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή του καρδιακού ρυθμού
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικές αντιδράσεις (μερικές φορές σοβαρές), που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση του δέρματος, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οίδημα των χειλιών ή του προσώπου
- τριχόπτωση

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DIFLUCAN

- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Diflucan μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Diflucan

- Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.
- Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg, 100 mg, 150 mg ή 200 mg φλουκοναζόλη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο καψακίου: μονοϋδρική λακτόζη, άμυλο αραβοσίτου, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο και λαουρυλοθειικό νάτριο.

Σύνθεση του περιβλήματος του καψακίου:

Σκληρά καψάκια 50 mg: ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171) και κυανό (E131)

Σκληρά καψάκια 100 mg: ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171), ερυθροσίνη (E127) και κυανό (E131)

Σκληρά καψάκια 150 mg: ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171) και κυανό (E131)

Σκληρά καψάκια 200 mg: ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171), ερυθροσίνη (E127) και ινδικοκαρμίνιο (E132)

Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκας βερνίκι, μαύρο οξείδιο του σιδήρου, N-βουτυλική αλκοόλη, άνυδρη αλκοόλη, αποσταγμένο νερό, προπυλενογλυκόλη, βιομηχανική μεθυλιωμένη αλκοόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, διάλυμα πυκνής αμμωνίας, υδροξείδιο καλίου

Εμφάνιση των σκληρών καψακίων Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg και 200 mg και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα σκληρά καψάκια Diflucan 50 mg έχουν λευκό κύριο μέρος και τυρκουάζ-μπλε κάλυμμα και φέρουν τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “FLU-50” και “Pfizer”.
- Τα σκληρά καψάκια Diflucan 100 mg έχουν λευκό κύριο μέρος και μπλε κάλυμμα και φέρουν τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “FLU-100” και “Pfizer”.

- Τα σκληρά καψάκια Diflucan 150 mg έχουν τυρκουάζ-μπλε κύριο μέρος και τυρκουάζ-μπλε κάλυμμα και φέρουν τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “FLU-150” και “Pfizer”.
- Τα σκληρά καψάκια Diflucan 200 mg έχουν λευκό κύριο μέρος και πορφυρό κάλυμμα και φέρουν τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη “FLU-150” και “Pfizer”.

Το Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg και 200 mg κυκλοφορεί σε συσκευασίες των 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ή 500 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις .

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {ΚΑΚ/Εθνικού Οργανισμού}: [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 5 mg/ml πόσιμο διάλυμα
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
φλουκοναζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Diflucan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Diflucan
3. Πώς να πάρετε το Diflucan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Diflucan
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIFLUCAN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Diflucan ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται “αντιμυκητιασικά”. Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της μετάδοσης μίας καντιντιασικής λοίμωξης. Η συχνότερη αιτία των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι ένας ζυμομύκητας που ονομάζεται *Candida*.

Ενήλικες

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα – μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση – μία ασθένεια του βρόγχοπνευμονικού συστήματος
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα, σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα
- Καντιντίαση των βλενογόννων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλγος του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας
- Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων - λοίμωξη του κόλπου ή του πέους
- Δερματικές λοιμώξεις - π.χ., "πόδι του αθλητή", δερματοφυτία, δερματοφυτία μηρογεννητικών πτυχών, λοίμωξη των νυχιών.

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας
- για την πρόληψη της υποτροπής της καντιντίας των βλενογόννων
- για τη μείωση της επανεμφάνισης της κοιλιακής καντιντίας
- για την πρόληψη της μετάδοσης μίας λοίμωξης που προκαλείται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά).

Παιδιά και έφηβοι (0 έως 17 ετών)

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Καντιντίαση των βλεννογόνων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα, σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα
- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα - μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά).
- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Μην πάρετε το Diflucan

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στη φλουκοναζόλη, σε άλλα φάρμακα που έχετε λάβει για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Diflucan. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή.
- εάν λαμβάνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (αντιισταμινικά φάρμακα για αλλεργίες).
- εάν λαμβάνετε σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές)
- εάν λαμβάνετε πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών)
- εάν λαμβάνετε κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών)
- εάν λαμβάνετε ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Diflucan

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν:

- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- πάσχετε από καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού
- έχετε παθολογικά επίπεδα καλίου, ασβεστίου ή μαγνησίου στο αίμα σας
- αναπτύξετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή)

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παίρνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (ένα αντιισταμινικό για τη θεραπεία των αλλεργιών), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών), κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών) ή ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων), καθώς απαγορεύεται η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων με Diflucan (βλέπε παράγραφο «Μην πάρετε το Diflucan»).

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Diflucan.

Φροντίστε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη ή ριφαμπουτίνη (αντιβιοτικά για λοιμώξεις)
- αλφεντανύλη, φαιντανύλη (χρησιμοποιούνται ως αναισθητικά)
- αμιτριπυλίνη, νορτριπυλίνη (χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά)
- αμφοτερικίνη Β, βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- φάρμακα που αραιώνουν το αίμα για την πρόληψη θρομβώσεων (βαρφαρίνη ή άλλα συναφή φάρμακα)
- βενζοδιαζεπίνες (μιδαζολάμη, τριαζολάμη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για το άγχος

- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των σπασμών)
- νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη και λοσαρτάνη (για την υπέρταση - υψηλή αρτηριακή πίεση)
- κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους ή τακρόλιμους (για την πρόληψη της απόρριψης των μοσχευμάτων)
- κυκλοφωσφαμίδη, αλκαλοειδή της βίνκα (βινκριστίνη, βινβλαστίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελκώσεως)
- στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και φλουβαστατίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για τον πόνο)
- σελεκοξίμη, φλουρβιπροφαίνη, ναπροξένη, ιβουπροφαίνη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ])
- από του στόματος αντισυλληπτικά
- πρεδνιζόνη (στεροειδές)
- ζιδοβουδίνη, γνωστό και ως AZT, και σακουιναβίρη (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV)
- αντιδιαβητικά φάρμακα όπως χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη ή τολβουταμίδη
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του άσθματος)
- βιταμίνη Α (συμπλήρωμα διατροφής)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Λήψη του Diflucan με τροφές και ποτά

Το Diflucan μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Δεν πρέπει να πάρετε το Diflucan ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν ζάλη ή σπασμοί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Diflucan

Το Diflucan περιέχει σακχαρόζη (ένα σάκχαρο).

- Εάν έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δόσεις των 10 ml περιέχουν 1,3 γραμμάρια σακχάρου. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν έχετε διαβήτη.
- Μπορεί να είναι βλαβερό για τα δόντια αν χρησιμοποιηθεί για περιόδους μεγαλύτερες των 2 εβδομάδων.

Το Diflucan περιέχει επίσης γλυκερόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Είναι καλύτερο να παίρνετε το φάρμακο την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Παρακάτω αναφέρονται οι συνήθειες δόσεις αυτού του φαρμάκου για διάφορες λοιμώξεις.

Ενήλικες

Κατάσταση	Δόση
Για τη θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 6 έως 8 εβδομάδες ή περισσότερο, αν χρειαστεί. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για την πρόληψη υποτροπής κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	200 mg μία φορά ημερησίως μέχρι να σας πει ο γιατρός να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της κοκκιδιοειδομυκητίασης	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για διάστημα που κυμαίνεται από 11 έως και 24 μήνες ή περισσότερο εάν απαιτείται. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για τη θεραπεία των εν τω βάθει μυκητιάσεων που προκαλούνται από <i>Candida</i>	800 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 400 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία των λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλλους του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας	200 mg έως 400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg έως 200 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων – η δόση εξαρτάται από τη θέση της λοίμωξης	50 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 7 έως 30 ημέρες, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για την πρόληψη λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα	100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως, ή 200 mg 3 φορές την εβδομάδα, για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη
Για τη θεραπεία της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων	150 mg ως άπαξ δόση
Για τη μείωση της επανεμφάνισης της κολπικής καντιντίασης	150 mg κάθε τρίτη ημέρα για συνολικά 3 δόσεις (ημέρα 1, 4 και 7) και μετά μία φορά την εβδομάδα για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη
Για τη θεραπεία των μυκητιάσεων του δέρματος και των νυχιών	Ανάλογα με τη θέση της λοίμωξης 50 mg μία φορά ημερησίως, 150 mg μία φορά την εβδομάδα, 300 mg έως 400 mg μία φορά την εβδομάδα για 1 έως 4 εβδομάδες (η θεραπεία για το "πόδι του αθλητή" μπορεί να διαρκέσει έως 6 εβδομάδες, ενώ η θεραπεία της λοίμωξης των νυχιών έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί από υγιές)
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά)	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη

Έφηβοι από 12 έως 17 ετών

Θα πρέπει να λαμβάνετε τη δόση που σας έχει χορηγήσει ο γιατρός σας (δοσολογία είτε για ενήλικες, είτε για παιδιά).

Παιδιά έως 11 ετών

Η μέγιστη δόση για παιδιά είναι 400 mg ημερησίως.

Η δόση θα υπολογίζεται με βάση το βάρος του παιδιού σε κιλά.

Κατάσταση	Ημερήσια δόση
Λοιμώξεις των βλενογόννων και του φάρυγγα που προκαλούνται από <i>Candida</i> – η δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από τη βαρύτητα και τη θέση της λοίμωξης	3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (την πρώτη ημέρα μπορούν να χορηγηθούν 6 mg ανά κιλό σωματικού βάρους)
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή εν τω βάθει μυκητιάσεις που προκαλούνται από <i>Candida</i>	6 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό τους σύστημα δε λειτουργεί σωστά)	3 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 0 έως 4 εβδομάδων

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 3 έως 4 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 48 ώρες.

Χρήση σε παιδιά μικρότερα των 2 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 72 ώρες.

Μερικές φορές οι γιατροί χορηγούν διαφορετικές δόσεις από τις παραπάνω. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Υπερήλικες

Θα πρέπει να χορηγείται η συνήθης δόση για ενήλικες εκτός και αν έχετε νεφρικά προβλήματα.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Ο γιατρός σας ίσως αποφασίσει να σας αλλάξει τη δόση, ανάλογα με τη νεφρική σας λειτουργία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Diflucan από την κανονική

Η λήψη πολλών καψακίων ταυτόχρονα μπορεί να σας προκαλέσει αδιαθεσία. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου αμέσως. Τα συμπτώματα μίας πιθανής υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν το να ακούτε, να βλέπετε, να αισθάνεστε και να σκέφτεστε πράγματα που δεν είναι πραγματικά (ψευδαίσθηση και παρανοϊκή συμπεριφορά). Συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Diflucan

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Αν όμως πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Diflucan μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι παρουσιάζουν **αλλεργικές αντιδράσεις** παρόλο που σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

- ξαφνικές κρίσεις συριγμού, δυσκολία στην αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος
- οίδημα των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλιών
- φαγούρα σε όλο το σώμα, κοκκίνισμα του δέρματος ή κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες
- δερματικό εξάνθημα
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως φλυκταινώδες εξάνθημα (το οποίο μπορεί να προσβάλει το στόμα και τη γλώσσα).

Το Diflucan μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ σας. Τα σημεία των ηπατικών προβλημάτων περιλαμβάνουν:

- κόπωση
- απώλεια της όρεξης
- έμετος
- κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος)

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί, σταματήστε να παίρνετε το Diflucan και **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Επιπλέον, εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100 αναφέρονται παρακάτω:

- κεφαλαλγία
- δυσφορία του στομάχου, διάρροια, τάση προς έμετο, έμετος
- διαταραχή των δεικτών ηπατικής λειτουργίας
- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 αναφέρονται παρακάτω:

- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία και λαχάνιασμα
- μειωμένη όρεξη
- αϋπνία, υπνηλία
- σπασμοί, ζάλη, αίσθημα νυγμών, τσιμπήματος, κεντρίσματος ή μουδιάσματος, διαταραχές της αίσθησης της γεύσης
- δυσκοιλιότητα, δυσκολία στην πέψη, μετεωρισμός, ξηροστομία
- μυϊκός πόνος
- ηπατική βλάβη και κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)

- πομποί, φλύκταινες (κνίδωση), φαγούρα, αυξημένη εφίδρωση
- κούραση, γενικευμένο αίσθημα κακουχίας, πυρετός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000 αναφέρονται παρακάτω:

- χαμηλότερα από το φυσιολογικό λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και αιμοπετάλια, τα οποία συμβάλλουν στη διακοπή της αιμορραγίας
- ερυθρός ή πορφυρός δυσχρωματισμός του δέρματος ο οποίος μπορεί να προκληθεί από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, άλλες μεταβολές των κυττάρων του αίματος
- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης [λίπους] στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ρίγος
- μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή του καρδιακού ρυθμού
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικές αντιδράσεις (μερικές φορές σοβαρές), που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση του δέρματος, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οίδημα των χειλιών ή του προσώπου
- τριχόπτωση

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DIFLUCAN

- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.
- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Diflucan μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Μετά το πρώτο άνοιγμα, το Diflucan μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάστημα έως 30 ημέρες.
- Μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν εάν παρατηρήσετε ενδείξεις αλλοίωσης όπως ασυνήθιστη οσμή, δυσχρωματισμό, ορατά σωματίδια ή κρυσταλλοποίηση.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Diflucan

- Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, γλυκερόλη 85%, αποσταγμένο νερό, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο και υγρό με γεύση κεράσι.

Εμφάνιση του Diflucan και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Diflucan είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με μεγαλύτερο ιξώδες από αυτό του νερού και διατίθεται σε φαιοκίτρινο γυάλινο φιαλίδιο με βιδωτό καπάκι που περιέχει 750 mg φλουκοναζόλης. Το μέγεθος της συσκευασίας είναι 150 ml.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {ΚΑΚ/Εθνικού Οργανισμού} [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 10 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 40 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
φλουκοναζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Diflucan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Diflucan
3. Πώς να πάρετε το Diflucan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Diflucan
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIFLUCAN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Diflucan ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται “αντιμυκητιασικά”. Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της μετάδοσης μίας καντιντιασικής λοίμωξης. Η συχνότερη αιτία των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι ένας ζυμομύκητας που ονομάζεται *Candida*.

Ενήλικες

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα – μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση – μία ασθένεια του βρογχοπνευμονικού συστήματος
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα,σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα
- Καντιντίαση των βλενογόννων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλγος του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας
- Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων - λοίμωξη του κόλπου ή του πέους
- Δερματικές λοιμώξεις - π.χ., "πόδι του αθλητή", δερματοφυτία, δερματοφυτία μηρογεννητικών πτυχών, λοίμωξη των νυχιών.

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας
- για την πρόληψη της υποτροπής της καντιντίας των βλενογόννων
- για τη μείωση της επανεμφάνισης της κολπικής καντιντίας

- για την πρόληψη της μετάδοσης μίας λοίμωξης που προκαλείται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά).

Παιδιά και έφηβοι (0 έως 17 ετών)

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Καντιντίαση των βλεννογόνων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα, σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα.
- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα – μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά).
- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Μην πάρετε το Diflucan

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στη φλουκοναζόλη, σε άλλα φάρμακα που έχετε λάβει για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Diflucan. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή.
- εάν λαμβάνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (αντιισταμινικά φάρμακα για αλλεργίες).
- εάν λαμβάνετε σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές)
- εάν λαμβάνετε πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών)
- εάν λαμβάνετε κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών)
- εάν λαμβάνετε ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Diflucan

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν:

- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- πάσχετε από καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού
- έχετε παθολογικά επίπεδα καλίου, ασβεστίου ή μαγνησίου στο αίμα σας
- αναπτύξετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή)

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παίρνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (ένα αντιισταμινικό για τη θεραπεία των αλλεργιών), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών), κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών) ή ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων), καθώς απαγορεύεται η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων με Diflucan (βλέπε παράγραφο «Μην πάρετε το Diflucan»).

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Diflucan.

Φροντίστε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη ή ριφαμπουτίνη (αντιβιοτικά για λοιμώξεις)
- αλφεντανύλη, φαιντανύλη (χρησιμοποιούνται ως αναισθητικά)
- αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη (χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά)
- αμφοτερικίνη Β, βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)

- φάρμακα που αραιώνουν το αίμα για την πρόληψη θρομβώσεων (βαρφαρίνη ή άλλα συναφή φάρμακα)
- βενζοδιαζεπίνες (μιδαζολάμη, τριαζολάμη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για το άγχος
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των σπασμών)
- νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη και λοσαρτάνη (για την υπέρταση - υψηλή αρτηριακή πίεση)
- κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους ή τακρόλιμους (για την πρόληψη της απόρριψης των μοσχευμάτων)
- κυκλοφωσφαμίδη, αλκαλοειδή της βίνκα (βινκριστίνη, βινβλαστίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελκυστικής)
- στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και φλουβαστατίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για τον πόνο)
- σελεκοξίμπη, φλουορβιπροφαίνη, ναπροξένη, ιβουπροφαίνη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ])
- από του στόματος αντισυλληπτικά
- πρεδνιζόνη (στεροειδές)
- ζιδοβουδίνη, γνωστό και ως AZT, και σακουιναβίρη (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV)
- αντιδιαβητικά φάρμακα όπως χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη ή τολβουταμίδη
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του άσθματος)
- βιταμίνη Α (συμπλήρωμα διατροφής)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Λήψη του Diflucan με τροφές και ποτά

Το Diflucan μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Δεν πρέπει να πάρετε το Diflucan ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν ζάλη ή σπασμοί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Diflucan

Το Diflucan περιέχει σακχαρόζη (ένα σάκχαρο).

- Εάν έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δόσεις των 10 ml περιέχουν 1,3 γραμμάρια σακχάρου. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν έχετε διαβήτη.
- Μπορεί να είναι βλαβερό για τα δόντια αν χρησιμοποιηθεί για περιόδους μεγαλύτερες των 2 εβδομάδων.

Το Diflucan περιέχει επίσης γλυκερόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Είναι καλύτερο να παίρνετε το φάρμακο την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Παρακάτω αναφέρονται οι συνήθειες δόσεις αυτού του φαρμάκου για διάφορες λοιμώξεις.

Ενήλικες

Κατάσταση	Δόση
Για τη θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 6 έως 8 εβδομάδες ή περισσότερο, αν χρειαστεί. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για την πρόληψη υποτροπής κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	200 mg μία φορά ημερησίως μέχρι να σας πει ο γιατρός να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της κοκκιδιοειδομυκητίασης	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για διάστημα που κυμαίνεται από 11 έως και 24 μήνες ή περισσότερο εάν απαιτείται. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για τη θεραπεία των εν τω βάθει μυκητιάσεων που προκαλούνται από <i>Candida</i>	800 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 400 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία των λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλλος του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας	200 mg έως 400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg έως 200 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων – η δόση εξαρτάται από τη θέση της λοίμωξης	50 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 7 έως 30 ημέρες, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για την πρόληψη λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα	100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως, ή 200 mg 3 φορές την εβδομάδα, για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη
Για τη θεραπεία της καντιντίασης των γεννητικών οργάνων	150 mg ως άπαξ δόση
Για τη μείωση της επανεμφάνισης της κολπικής καντιντίασης	150 mg κάθε τρίτη ημέρα για συνολικά 3 δόσεις (ημέρα 1, 4 και 7) και μετά μία φορά την εβδομάδα για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη
Για τη θεραπεία των μυκητιάσεων του δέρματος και των νυχιών	Ανάλογα με τη θέση της λοίμωξης 50 mg μία φορά ημερησίως, 150 mg μία φορά την εβδομάδα, 300 mg έως 400 mg μία φορά την εβδομάδα για 1 έως 4 εβδομάδες (η θεραπεία για το "πόδι του αθλητή" μπορεί να διαρκέσει έως 6 εβδομάδες, ενώ η θεραπεία της λοίμωξης των νυχιών έως ότου το πάσχον νύχι αντικατασταθεί από υγιές)
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά)	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη

Έφηβοι από 12 έως 17 ετών

Θα πρέπει να λαμβάνετε τη δόση που σας έχει χορηγήσει ο γιατρός σας (δοσολογία είτε για ενήλικες, είτε για παιδιά).

Παιδιά έως 11 ετών

Η μέγιστη δόση για παιδιά είναι 400 mg ημερησίως.

Η δόση θα υπολογίζεται με βάση το βάρος του παιδιού σε κιλά.

Κατάσταση	Ημερήσια δόση
Λοιμώξεις των βλενογόννων και του φάρυγγα που προκαλούνται από <i>Candida</i> – η δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από τη βαρύτητα και τη θέση της λοίμωξης	3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (την πρώτη ημέρα μπορούν να χορηγηθούν 6 mg ανά κιλό σωματικού βάρους)
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή εν τω βάθει μυκητιάσεις που προκαλούνται από <i>Candida</i>	6 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό τους σύστημα δε λειτουργεί σωστά)	3 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 0 έως 4 εβδομάδων

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 3 έως 4 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 48 ώρες.

Χρήση σε παιδιά μικρότερα των 2 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 72 ώρες.

Μερικές φορές οι γιατροί χορηγούν διαφορετικές δόσεις από τις παραπάνω. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Υπερήλικες

Θα πρέπει να χορηγείται η συνήθης δόση για ενήλικες εκτός και αν έχετε νεφρικά προβλήματα.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Ο γιατρός σας ίσως αποφασίσει να σας αλλάξει τη δόση, ανάλογα με τη νεφρική σας λειτουργία.

Οδηγίες ανασύστασης του εναιωρήματος:

Συνιστάται η ανασύσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Diflucan να γίνει από το φαρμακοποιό σας πριν σας δοθεί το φάρμακο. Οδηγίες παρέχονται σε παράγραφο του παρόντος φύλλου οδηγιών για τους επαγγελματίες υγείας.

Οδηγίες χρήσης:

Ανακινήστε το κλειστό φιαλίδιο του εναιωρήματος πριν από κάθε χρήση.

Οδηγίες χρήσης της σύριγγας για παιδιά: **(Ισχύουν μόνο αν κυκλοφορεί στη χώρα σας)**

Ανακινήστε καλά το έτοιμο εναιώρημα.

1. Ανοίξτε το φιαλίδιο (καπάκι ασφαλείας).

2. Εισάγετε τον προσαρμογέα που έχετε τοποθετήσει στη σύριγγα στο στόμιο του φιαλιδίου (Εικόνα 1).

3. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο με τη σύριγγα και αναρροφήστε την ποσότητα εναιωρήματος που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός (Εικόνα 2). Οι υποδιαίρεσεις της σύριγγας αναγράφονται σε ml.

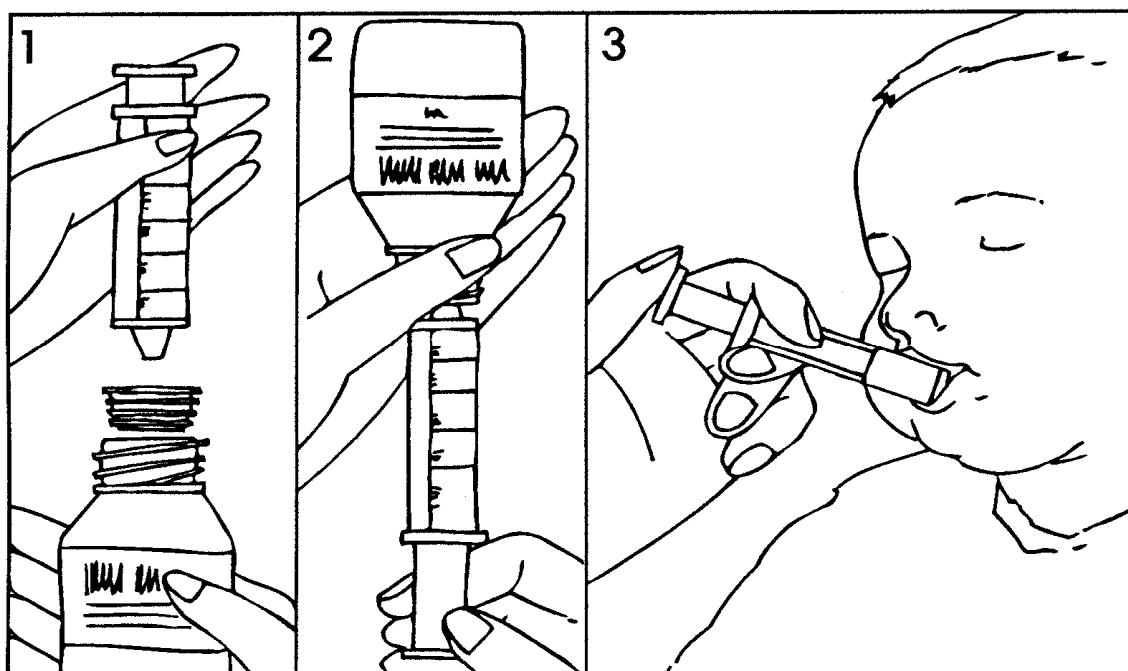
Η μέγιστη δόση για παιδιά είναι 400 mg ημερησίως. (βλ. ενότητα “Πώς να πάρετε το Diflucan”).

4. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το φιαλίδιο.

5. Στα μικρότερα παιδιά, το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί απευθείας στο στόμα από τη σύριγγα. Το παιδί θα πρέπει να βρίσκεται σε όρθια θέση κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Τοποθετείστε το άκρο της σύριγγας κοντά στο πλάγιο εσωτερικό τοίχωμα της στοματικής κοιλότητας και πιέστε το έμβολο αργά προς τα κάτω ώστε το εναιώρημα να χυθεί αργά μέσα στο στόμα του παιδιού (Εικόνα 3). Στα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, το εναιώρημα μπορεί να δοθεί με κουτάλι.

6. Ξεπλύνετε τη σύριγγα μετά τη χρήση.

7. Κλείστε το φιαλίδιο με το καπάκι ασφαλείας αφήνοντας τον προσαρμογέα στο στόμιο του φιαλιδίου.



Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Diflucan από την κανονική

Η λήψη πολλών καψακίων ταυτόχρονα μπορεί να σας προκαλέσει αδιαθεσία. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου αμέσως. Τα συμπτώματα μίας πιθανής υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν το να ακούτε, να βλέπετε, να αισθάνεστε και να σκέφτεστε πράγματα που δεν είναι πραγματικά (ψευδαίσθηση και παρανοϊκή συμπεριφορά). Συνήθως αρκεί η συμπτωματική αντιμετώπιση (με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου, εφόσον είναι αναγκαία).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Diflucan

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε. Αν όμως πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Diflucan μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι παρουσιάζουν **αλλεργικές αντιδράσεις** παρόλο που σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

- ξαφνικές κρίσεις συριγμού, δυσκολία στην αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος
- οίδημα των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλιών
- φαγούρα σε όλο το σώμα, κοκκίνισμα του δέρματος ή κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες
- δερματικό εξάνθημα
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως φλυκταινώδες εξάνθημα (το οποίο μπορεί να προσβάλει το στόμα και τη γλώσσα).

Το Diflucan μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ σας. Τα σημεία των ηπατικών προβλημάτων περιλαμβάνουν:

- κόπωση
- απώλεια της όρεξης
- έμετος
- κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος)

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί, σταματήστε να παίρνετε το Diflucan και **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Επιπλέον, εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100 αναφέρονται παρακάτω:

- κεφαλαλγία
- δυσφορία του στομάχου, διάρροια, τάση προς έμετο, έμετος
- διαταραχή των δεικτών ηπατικής λειτουργίας
- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 αναφέρονται παρακάτω:

- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία και λαχάνιασμα
- μειωμένη όρεξη
- αϋπνία, υπνηλία
- σπασμοί, ζάλη, αίσθημα νυγμών, τσιμπήματος, κεντρίσματος ή μουδιάσματος, διαταραχές της αίσθησης της γεύσης
- δυσκοιλιότητα, δυσκολία στην πέψη, μετεωρισμός, ξηροστομία
- μυϊκός πόνος
- ηπατική βλάβη και κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- πομποί, φλύκταινες (κνίδωση), φαγούρα, αυξημένη εφίδρωση
- κούραση, γενικευμένο αίσθημα κακουχίας, πυρετός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000 αναφέρονται παρακάτω:

- χαμηλότερα από το φυσιολογικό λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και αιμοπετάλια, τα οποία συμβάλλουν στη διακοπή της αιμορραγίας
- ερυθρός ή πορφυρός δυσχρωματισμός του δέρματος ο οποίος μπορεί να προκληθεί από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, άλλες μεταβολές των κυττάρων του αίματος
- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης [λίπους] στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ρίγος

- μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή του καρδιακού ρυθμού
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικές αντιδράσεις (μερικές φορές σοβαρές), που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση του δέρματος, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οίδημα των χειλιών ή του προσώπου
- τριχόπτωση

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DIFLUCAN

- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Diflucan μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (φιαλίδιο 60 ml):
- Διατηρείτε το φιαλίδιο καλά κλεισμένο. Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
- Κόνις για πόσιμο εναιώρημα (φιαλίδιο 175 ml):
- Φυλάσσετε τη σκόνη σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Διατηρείτε το φιαλίδιο καλά κλεισμένο.
- Μετά την ανασύσταση, φυλάσσετε το εναιώρημα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε.
- Η διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 ημέρες.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Diflucan και σχετιζόμενες ονομασίες

- Η δραστική ουσία είναι η φλουконаζόλη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: σακχαρόζη, άνυδρο κolloειδές πυρίτιο, διοξείδιο τιτανίου (E 171), κόμμι ξανθάνης, κιτρικό νάτριο, άνυδρο κιτρικό οξύ, βενζοϊκό νάτριο και φυσικό βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι (που περιέχει αιθέριο έλαιο πορτοκαλιού και μαλτοδεξτρίνη).

Εμφάνιση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Diflucan 10 mg/ml και 40 mg/ml και περιεχόμενο της συσκευασίας:

Για το φιαλίδιο των 60 ml:

- Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα Diflucan 10 mg/ml και 40 mg/ml είναι μία ξηρή λευκή έως υπόλευκη σκόνη. Μετά την προσθήκη νερού στη σκόνη (σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών για τους επαγγελματίες υγείας) σχηματίζεται ένα εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι που περιέχει το ισοδύναμο των 10 mg ή 40 mg φλουконаζόλης ανά ml.
- Σε κάθε φιαλίδιο, το μίγμα κόνεως-νερού παρέχει 35 ml εναιωρήματος.
- Για τη μέτρηση της σωστής δόσης, παρέχεται ένα δοσιμετρικό κουτάλι των 5 ml ή/και μία βαθμονομημένη σύριγγα των 5 ml με επιστόμιο/προσαρμογέα φιαλιδίου.

Για το φιαλίδιο των 175 ml:

- Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα Diflucan 10 mg/ml είναι μία ξηρή λευκή έως υπόλευκη σκόνη. Μετά την προσθήκη νερού στη σκόνη (σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών για τους επαγγελματίες υγείας) σχηματίζεται ένα εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι που περιέχει το ισοδύναμο των 10 mg φλουκοναζόλης ανά ml.
- Σε κάθε φιαλίδιο, το μίγμα σκόνης-νερού παρέχει 100 ml εναιωρήματος.
- Για τη μέτρηση της σωστής δόσης, παρέχεται επίσης ένα δοσιμετρικό καπάκι.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {ΚΑΚ/Εθνικού Οργανισμού} [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες ανασύστασης του εναιωρήματος:

Το ανασυσταθέν εναιώρημα παρέχει ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα με γεύση πορτοκάλι μετά την ανασύσταση.

Για το φιαλίδιο των 60 ml:

1. Ανακινήστε ελαφρά το φιαλίδιο για να αποκολληθεί η κόνις.
2. Προσθέστε μια μικρή ποσότητα νερού και ανακινήστε έντονα. Προσθέστε νερό ως τη σημειωμένη γραμμή πάνω στο φιαλίδιο (που αντιστοιχεί στην προσθήκη 24 ml νερού).
3. Ανακινήστε καλά το φιαλίδιο για 1 με 2 λεπτά για να σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα.
4. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος εναιωρήματος στην ετικέτα του φιαλιδίου (ο χρόνος ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 μέρες). Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μετά από αυτή την ημερομηνία και θα πρέπει να επιστραφεί στον φαρμακοποιό σας.

Για το φιαλίδιο των 175 ml:

1. Ανακινήστε ελαφρά το φιαλίδιο για να αποκολληθεί η κόνις.
2. Μετρήστε 66 ml νερού και προσθέστε τα στο φιαλίδιο.
3. Ανακινήστε καλά για 1 με 2 λεπτά για να σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα.
4. Γράψτε την ημερομηνία λήξης του ανασυσταθέντος εναιωρήματος στην ετικέτα του φιαλιδίου (ο χρόνος ζωής του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 28 μέρες). Κάθε υπόλειμμα μη χρησιμοποιηθέντος εναιωρήματος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μετά από αυτή την ημερομηνία και θα πρέπει να επιστραφεί στον φαρμακοποιό σας.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Diflucan και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 2 mg/ml διάλυμα για έγχυση
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
φλουκοναζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Diflucan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Diflucan
3. Πώς να πάρετε το Diflucan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Diflucan
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIFLUCAN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Diflucan ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται “αντιμυκητιασικά”. Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.

Το Diflucan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της μετάδοσης μίας καντιντιασικής λοίμωξης. Η συχνότερη αιτία των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι ένας ζυμομύκητας που ονομάζεται *Candida*.

Ενήλικες

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα – μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση - μία ασθένεια του βρογχοπνευμονικού συστήματος
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα, σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα
- Καντιντίαση των βλενογόννων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλγος του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας
- για την πρόληψη της υποτροπής της καντιντίας των βλενογόννων
- για την πρόληψη της μετάδοσης μίας λοίμωξης που προκαλείται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά)

Παιδιά και έφηβοι (0 έως 17 ετών)

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων:

- Καντιντίαση των βλεννογόνων - λοίμωξη που επηρεάζει τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Candida* και εμφανίζονται στο αίμα, σε διάφορα όργανα του σώματος (π.χ., καρδιά, πνεύμονες) ή στο ουροποιητικό σύστημα
- Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα – μία μυκητιασική λοίμωξη στον εγκέφαλο

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί Diflucan:

- για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από *Candida* (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά)
- για την πρόληψη της υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Μην πάρετε το Diflucan

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στη φλουκοναζόλη, σε άλλα φάρμακα που έχετε λάβει για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Diflucan. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή.
- εάν λαμβάνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (αντιισταμινικά φάρμακα για αλλεργίες).
- εάν λαμβάνετε σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές)
- εάν λαμβάνετε πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών)
- εάν λαμβάνετε κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών)
- εάν λαμβάνετε ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Diflucan

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν:

- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- πάσχετε από καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού
- έχετε παθολογικά επίπεδα καλίου, ασβεστίου ή μαγνησίου στο αίμα σας
- αναπτύξετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος ή δυσκολία στην αναπνοή)

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν παίρνετε αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (ένα αντιισταμινικό για τη θεραπεία των αλλεργιών), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για στομαχικές διαταραχές), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών), κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών αρρυθμιών) ή ερυθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων), καθώς απαγορεύεται η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων με Diflucan (βλέπε παράγραφο «Μην πάρετε το Diflucan»).

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Diflucan. Φροντίστε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη ή ριφαμπουτίνη (αντιβιοτικά για λοιμώξεις)
- αλφεντανύλη, φαιντανύλη (χρησιμοποιούνται ως αναισθητικά)
- αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη (χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά)
- αμφοτερικίνη Β, βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- φάρμακα που αραιώνουν το αίμα για την πρόληψη θρομβώσεων (βαρφαρίνη ή άλλα συναφή φάρμακα)
- βενζοδιαζεπίνες (μιδαζολάμη, τριαζολάμη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για το άγχος

- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των σπασμών)
- νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη και λοσαρτάνη (για την υπέρταση - υψηλή αρτηριακή πίεση)
- κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους ή τακρόλιμους (για την πρόληψη της απόρριψης των μοσχευμάτων)
- κυκλοφωσφαμίδη, αλκαλοειδή της βίνκα (βινκριστίνη, βινβλαστίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελκωτικής)
- στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη και φλουβαστατίνη ή άλλα συναφή φάρμακα) που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης
- μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για τον πόνο)
- σελεκοξίμη, φλουρβιπροφαίνη, ναπροξένη, ιβουπροφαίνη, λορνοξικάμη, μελοξικάμη, δικλοφενάκη (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ])
- από του στόματος αντισυλληπτικά
- πρεδνιζόνη (στεροειδές)
- ζιδοβουδίνη, γνωστό και ως AZT, και σακουιναβίρη (χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV)
- αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη ή τολβουταμίδη
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του άσθματος)
- βιταμίνη Α (συμπλήρωμα διατροφής)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Δεν πρέπει να πάρετε το Diflucan ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν ζάλη ή σπασμοί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Diflucan

Το Diflucan περιέχει 0,154 mmol νατρίου ανά ml δόσης. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIFLUCAN

Αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί από το γιατρό σας ή κάποιο μέλος του νοσηλευτικού προσωπικού ως βραδεία ένεση (έγχυση) μέσα στη φλέβα σας σε διάστημα περίπου 30 λεπτών. Το Diflucan διατίθεται ως διάλυμα και δε χρειάζεται περαιτέρω αραίωση. Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο πριν από την έγχυση.

Παρακάτω αναφέρονται οι συνήθεις δόσεις αυτού του φαρμάκου για διάφορες λοιμώξεις. Εάν δεν είστε σίγουροι για ποιο λόγο σας χορηγείται το Diflucan ρωτήστε το γιατρό σας ή κάποιο μέλος του νοσηλευτικού προσωπικού.

Ενήλικες

Κατάσταση	Δόση
Για τη θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 6 έως 8 εβδομάδες ή περισσότερο, αν χρειαστεί. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για την πρόληψη υποτροπής κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας	200 mg μία φορά ημερησίως μέχρι να σας πει ο γιατρός να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της κοκκιδιοειδομυκητιάσης	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για διάστημα που κυμαίνεται από 11 έως και 24 μήνες ή περισσότερο εάν απαιτείται. Μερικές φορές οι δόσεις αυξάνονται μέχρι τα 800 mg
Για τη θεραπεία των εν τω βάθει μυκητιάσεων που προκαλούνται από <i>Candida</i>	800 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 400 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία των λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα και άλλος του στόματος λόγω οδοντοστοιχίας	200 mg έως 400 mg την πρώτη ημέρα ακολουθούμενη από 100 mg έως 200 mg άπαξ ημερησίως, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για τη θεραπεία της καντιντίασης των βλεννογόνων – η δόση εξαρτάται από τη θέση της λοίμωξης	50 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για 7 έως 30 ημέρες, έως ότου σας πουν να σταματήσετε
Για την πρόληψη λοιμώξεων που επηρεάζουν τα τοιχώματα του στόματος, του φάρυγγα	100 mg έως 200 mg μία φορά ημερησίως, ή 200 mg 3 φορές την εβδομάδα, για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι εξασθενημένο και δε λειτουργεί σωστά)	200 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως για όσο διάστημα κινδυνεύετε να προσβληθείτε από λοίμωξη

Έφηβοι από 12 έως 17 ετών

Θα πρέπει να λαμβάνετε τη δόση που σας έχει χορηγήσει ο γιατρός σας (δόση είτε για ενήλικες, είτε για παιδιά).

Παιδιά έως 11 ετών

Η μέγιστη δόση για παιδιά είναι 400 mg ημερησίως.

Η δόση θα υπολογίζεται με βάση το βάρος του παιδιού σε κιλά.

Κατάσταση	Ημερήσια δόση
Καντιντίαση των βλεννογόνων και λοιμώξεις του φάρυγγα που προκαλούνται από <i>Candida</i> – η δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από τη βαρύτητα και τη θέση της λοίμωξης	3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (την πρώτη ημέρα μπορούν να χορηγηθούν 6 mg ανά κιλό σωματικού βάρους)
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή εν τω βάθει μυκητιάσεις που προκαλούνται από <i>Candida</i>	6 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους
Για την πρόληψη της μετάδοσης λοιμώξεων που προκαλούνται από <i>Candida</i> (αν το ανοσοποιητικό σύστημα δε λειτουργεί σωστά)	3 mg έως 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 0 έως 4 εβδομάδων

Χρήση σε παιδιά ηλικίας 3 έως 4 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 48 ώρες.

Χρήση σε παιδιά μικρότερα των 2 εβδομάδων:

Η ίδια δόση με αυτή που περιγράφεται παραπάνω αλλά χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 ημέρες. Η μέγιστη δόση είναι 12 mg ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 72 ώρες.

Μερικές φορές οι γιατροί χορηγούν διαφορετικές δόσεις από τις παραπάνω. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακό σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Υπερήλικες

Θα πρέπει να χορηγείται η συνήθης δόση για ενήλικες εκτός και αν έχετε νεφρικά προβλήματα.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Ο γιατρός σας ίσως αποφασίσει να σας αλλάξει τη δόση, ανάλογα με τη νεφρική σας λειτουργία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Diflucan από την κανονική

Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί πολύ μεγάλη δόση Diflucan, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή κάποιο μέλος του νοσηλευτικού προσωπικού. Τα συμπτώματα μίας πιθανής υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν το να ακούτε, να βλέπετε, να αισθάνεστε και να σκέφτεστε πράγματα που δεν είναι πραγματικά (ψευδαίσθηση και παρανοϊκή συμπεριφορά).

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση Diflucan

Καθώς θα λαμβάνετε αυτό το φάρμακο υπό στενή ιατρική επίβλεψη, είναι απίθανο να ξεχάσετε να πάρετε κάποια δόση. Ωστόσο, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν πιστεύετε ότι έχετε ξεχάσει να πάρετε μία δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό σας, τον φαρμακοποιό σας ή μέλος του νοσηλευτικού προσωπικού.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Diflucan μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι παρουσιάζουν **αλλεργικές αντιδράσεις** παρόλο που σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

- ξαφνικές κρίσεις συριγμού, δυσκολία στην αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος
- οίδημα των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλιών
- φαγούρα σε όλο το σώμα, κοκκίνισμα του δέρματος ή κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες
- δερματικό εξάνθημα
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως φλυκταινώδες εξάνθημα (το οποίο μπορεί να προσβάλει το στόμα και τη γλώσσα).

Το Diflucan μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ σας. Τα σημεία των ηπατικών προβλημάτων περιλαμβάνουν:

- κόπωση
- απώλεια της όρεξης
- έμετος
- κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος)

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί, σταματήστε να παίρνετε το Diflucan και **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Επιπλέον, εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100 αναφέρονται παρακάτω:

- κεφαλαλγία
- δυσφορία του στομάχου, διάρροια, τάση προς έμετο, έμετος
- διαταραχή των δεικτών ηπατικής λειτουργίας
- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 αναφέρονται παρακάτω:

- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία και λαχάνιασμα
- μειωμένη όρεξη
- αϋπνία, υπνηλία
- σπασμοί, ζάλη, αίσθημα νυγμών, τσιμπήματος, κεντρίσματος ή μουδιάσματος, διαταραχές της αίσθησης της γεύσης
- δυσκοιλιότητα, δυσκολία στην πέψη, μετεωρισμός, ξηροστομία
- μυϊκός πόνος
- ηπατική βλάβη και κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος)
- πομποί, φλύκταινες (κνίδωση), φαγούρα, αυξημένη εφίδρωση
- κούραση, γενικευμένο αίσθημα κακουχίας, πυρετός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000 αναφέρονται παρακάτω:

- χαμηλότερα από το φυσιολογικό λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και αιμοπετάλια, τα οποία συμβάλλουν στη διακοπή της αιμορραγίας
- ερυθρός ή πορφυρός δυσχρωματισμός του δέρματος ο οποίος μπορεί να προκληθεί από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, άλλες μεταβολές των κυττάρων του αίματος
- μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης [λίπους] στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- ρίγος
- μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ή του καρδιακού ρυθμού
- ηπατική ανεπάρκεια
- αλλεργικές αντιδράσεις (μερικές φορές σοβαρές), που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση του δέρματος, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οίδημα των χειλιών ή του προσώπου
- τριχόπτωση

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας, τον φαρμακοποιό σας ή μέλος του νοσηλευτικού προσωπικού.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DIFLUCAN

- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Diflucan μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Γυάλινα φιαλίδια: Μην καταψύχετε.
- Πλαστικοποιημένοι σάκοι από PVC: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Μην καταψύχετε. Αυτό το προϊόν προορίζεται για άπαξ χορήγηση μόνο. Μετά το πρώτο άνοιγμα, τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να απορρίπτεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το διάλυμα για έγχυση Diflucan

- Η δραστική ουσία είναι η φλουκοναζόλη.
- Σε κάθε ml περιέχονται 2 mg φλουκοναζόλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH).

Εμφάνιση του διαλύματος για έγχυση Diflucan και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το Diflucan είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια.
- Κυκλοφορεί είτε ως γυάλινο φιαλίδιο, που περιέχει συνολικά 50 mg, 100 mg, 200 mg ή 400 mg φλουκοναζόλης, είτε ως 1, 5, 10 και 20 πλαστικοποιημένο(ι) σάκο(ι) από PVC, που περιέχουν συνολικά 200 mg ή 400 mg φλουκοναζόλης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις .

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του {ΚΑΚ/Εθνικού Οργανισμού}[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Η ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να γίνεται σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει τα 10ml/λεπτό. Το Diflucan 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 Diflucan διατίθεται σε αραιό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, πρέπει να εξετάζεται ο ρυθμός χορήγησης υγρών σε ασθενείς που απαιτείται περιορισμός λήψεως νατρίου ή υγρών.

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

- α) Διάλυμα Δεξτρόζης 5% και 20%
- β) Διάλυμα Ringer's
- γ) Διάλυμα Hartmann's
- δ) Διάλυμα χλωριούχου καλίου σε δεξτρόζη
- ε) Διάλυμα διτανθρακικού νατρίου 4,2% και 5%
- στ) Aminosyn 3,5%
- ζ) Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%)
- η) Dialaflex (διάλυμα διαπεριτοναϊκής κάθαρσης 6,36%)

Η φλουκοναζόλη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια με ένα από τα παραπάνω αναφερόμενα διαλύματα. Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί ειδικές ασυμβατότητες, εν τούτοις δεν συνιστάται η ανάμιξη της φλουκοναζόλης με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο προ της ενδοφλέβιας έγχυσης.

Το διάλυμα για έγχυση προορίζεται για άπαξ χορήγηση μόνο.

Από μικροβιολογικής απόψεως, τα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα είναι πάνω από 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η διάλυση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται κάτω από άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και δυσχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν είναι διαυγές και ελεύθερο σωματιδίων.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.